



**Programa de Doctorado 3139 Medicina**

Desarrollo de modelos predictivos matemáticos de  
éxito en tratamientos de reproducción asistida para  
pacientes con azoospermia no obstructiva

**TESIS DOCTORAL**

Escrita por: María de los Ángeles Conca Baenas

Dirigida por: Dr. Antonio Pellicer Martínez

Dr. Saturnino Luján Marco

Dra. Cristina Santamaría Navarro

**Marzo, 2021**





El **Dr. Antonio Pellicer Martínez** (Doctor en Medicina y Cirugía. Profesor de Obstetricia y Ginecología. Facultat de Medicina. Univerisitat de Valencia), el **Dr. Saturnino Luján Marco** (Doctor en Medicina y Cirugía, Urólogo. Servicio de Urología Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia) y la **Dra. Cristina Santamaría Navarro** (Doctora en Matemática Aplicada y Ayudante Doctor del Departamento de Matemática Aplicada de la Universitat Politècnica de Valencia).

**CERTIFICAN:** que la presente memoria, “Desarrollo de modelos predictivos matemáticos de éxito en tratamientos de reproducción asistida para pacientes con azoospermia no obstructiva”, ha sido realizada bajo nuestra dirección por Doña María de los Ángeles Conca Baenas y constituye su Tesis para optar al Grado de Doctor en Medicina.

Y para que conste, en cumplimiento de la legislación vigente, la presenta ante el Departament de Cirurgia de la Facultat de Medicina i Odontologia de la Universitat de València

Valencia, a 13 de Marzo de 2021.

Los Directores



A. Pellicer Martínez



S. Luján Marco



C. Santamaría Navarro



## **Agradecimientos**

A mis compañeros de profesión, especialmente al Dr. Luján por despertar mi curiosidad hacia este interesante campo, por su gran ayuda y por guiarme en esta tesis a través de los años.

A la Dra. Santamaría por su tiempo, su predisposición y prestar todos sus conocimientos para que esta tesis doctoral fuese posible.

Al Dr. Pellicer por su inestimable apoyo, siendo un referente científico para mi en este campo.

A mi familia, que trabajó incansable para que yo hoy sea médico.

Y por último, a todos aquellos con los que he compartido el camino hasta aquí, testigos del esfuerzo de este trabajo, gracias por las palabras de apoyo que siempre he recibido.



# Índice

ÍNDICE DE TABLAS .....	10
ÍNDICE DE FIGURAS.....	14
ÍNDICE DE GRÁFICAS .....	14
ABREVIATURAS .....	17
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>20</b>
<b>2. HIPÓTESIS DE TRABAJO .....</b>	<b>26</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>26</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>28</b>
4.1. RECOGIDA DE DATOS Y FUENTES .....	28
4.2. PACIENTES.....	28
4.2.1. <i>Criterios de inclusión</i> .....	28
4.2.2. <i>Criterios de exclusión</i> .....	28
4.3. VARIABLES DEL ESTUDIO .....	29
4.3.1. <i>Antecedentes personales y exploración física</i> .....	29
4.3.2. <i>Análisis hormonal</i> .....	30
4.3.3. <i>Espermiograma</i> .....	30
4.3.4. <i>Diagnóstico clínico</i> .....	31
4.3.5. <i>Estudio genético</i> .....	32
4.3.6. <i>Biopsia testicular</i> .....	32
4.3.6.1. TESE (TEsticular Sperm Extraction) .....	32
4.3.6.2. Micro-TESE .....	33
4.3.7. <i>Análisis anatomopatológico de la biopsia testicular</i> .....	34
4.3.8. <i>Preparación de muestras biológicas</i> .....	34
4.3.9. <i>Algoritmo diagnóstico</i> .....	35
4.3.10. <i>Técnica de reproducción asistida: ICSI</i> .....	36
4.4. MEDICIÓN DEL ÉXITO EN EL TRATAMIENTO.....	38
4.4.1. <i>Cálculo de la Tasa de recuperación espermática</i> .....	38
4.4.2. <i>Cálculo de la Tasa de embarazo y Tasa de RNV</i> .....	38
4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	39
4.5.1. <i>Inclusión de las variables en el modelo</i> .....	39
4.5.2. <i>Regresión Logística</i> .....	41
4.5.2.1. Modelo de Regresión Logística simple .....	42
4.5.2.2. Modelo de Regresión Logística múltiple.....	43
4.5.3. <i>Estrategia empleada en la selección del modelo multivariante</i> .....	43
4.5.4. <i>Puntuaciones de riesgo</i> .....	44
4.5.5. <i>Validación interna de los modelos matemáticos</i> .....	44
4.5.6. <i>Selección de puntos de corte para variables continuas</i> .....	45
4.5.7. <i>Análisis no paramétrico</i> .....	46
4.5.8. <i>Resumen del análisis estadístico empleado</i> .....	48
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>49</b>
5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	49
5.1.1. <i>Antecedentes personales y exploración física</i> .....	49
5.1.2. <i>Análisis hormonal</i> .....	51

5.1.3. <i>Espermiograma y diagnóstico clínico</i> .....	52
5.1.4. <i>Estudio genético</i> .....	52
5.1.5. <i>Biopsia testicular</i> .....	54
5.1.5.1. <i>Complicaciones de la biopsia testicular</i> .....	55
5.1.5.2. <i>Comparación del perfil hormonal y tamaño testicular con el tipo de biopsia</i> .....	55
5.1.6. <i>Análisis anatomopatológico</i> .....	56
5.1.7. <i>Técnica de reproducción asistida: ICSI</i> .....	57
5.1.7.1. <i>Esquemas del resultado de biopsia testicular e ICSI</i> .....	58
5.2. <i>MEDICIÓN DEL ÉXITO EN EL TRATAMIENTO</i> .....	59
5.2.1. <i>Tasa de recuperación espermática</i> .....	59
5.2.2. <i>Tasas de embarazo y RNV</i> .....	59
5.3. <i>ANÁLISIS BIVARIANTE</i> .....	60
5.3.1. <i>Recuperación espermática</i> .....	60
5.3.2. <i>Embarazo</i> .....	63
5.3.3. <i>Recién nacido vivo</i> .....	67
5.4. <i>ANÁLISIS MULTIVARIANTE</i> .....	71
5.4.1. <i>Recuperación espermática</i> .....	71
5.4.1.1. <i>Modelo 1</i> .....	71
5.4.1.2. <i>Modelo 2</i> .....	74
5.4.2. <i>Embarazo</i> .....	76
5.4.2.1. <i>Modelos 3 y 4</i> .....	76
5.4.2.2. <i>Modelo 5</i> .....	82
5.4.2.3. <i>Modelo 6</i> .....	84
5.4.3. <i>Recién nacido vivo</i> .....	85
5.4.3.1. <i>Modelo 7</i> .....	85
5.4.3.2. <i>Modelo 8</i> .....	87
5.4.3.3. <i>Modelo 9</i> .....	89
5.5. <i>RESUMEN DE LOS MODELOS MATEMÁTICOS</i> .....	91
5.6. <i>ANÁLISIS NO PARAMÉTRICO</i> .....	92
5.6.1. <i>Tasa Acumulada Real y Esperada para embarazo</i> .....	92
5.6.2. <i>Tasa Acumulada Real y Esperada para RNV</i> .....	93
 <b>6. DISCUSIÓN</b> .....	<b>95</b>
6.1. <i>BIOPSIA TESTICULAR</i> .....	95
6.2. <i>CICLOS ICSI</i> .....	99
6.3. <i>FACTORES PREDICTORES</i> .....	100
6.4. <i>OTROS FACTORES PRONÓSTICOS</i> .....	105
6.5. <i>MODELOS MATEMÁTICOS PREDICTORES</i> .....	112
6.5.1. <i>Recuperación espermática</i> .....	112
6.1.2. <i>Embarazo</i> .....	112
6.1.3. <i>RNV</i> .....	113
6.5.4. <i>Modelos matemáticos en la literatura</i> .....	113
6.4. <i>APLICABILIDAD</i> .....	118
6.5. <i>LIMITACIONES DEL ESTUDIO</i> .....	119
6.6. <i>LÍNEAS FUTURAS</i> .....	121
 <b>7. CONCLUSIONES</b> .....	<b>123</b>
 <b>8. APÉNDICE 1</b> .....	<b>126</b>
<i>APROBACIÓN DEL PROYECTO COMITÉ ÉTICA</i> .....	126
 <b>9. APÉNDICE 2</b> .....	<b>127</b>

AMPLIACIÓN COMITÉ ÉTICA.....	127
<b>10. ANEXO 1.....</b>	<b>128</b>
10.1. IMÁGENES BIOPSIA TESE .....	128
10.2. IMÁGENES BIOPSIA MICRO-TESE .....	129
<b>11. ANEXO 2.....</b>	<b>130</b>
PATRONES AP .....	130
<b>12. ANEXO 3.....</b>	<b>131</b>
SELECCIÓN DE PUNTOS DE CORTE PARA VARIABLES CONTINUAS .....	131
12.1. <i>Recuperación espermática</i> .....	131
12.1.1. Variables dependientes del varón .....	132
12.1.2. Variables dependientes de la biopsia testicular.....	134
12.2. <i>Embarazo</i> .....	135
12.2.1. Variables dependientes del varón .....	135
12.2.2. Variables dependientes de la biopsia testicular.....	138
12.2.3. Variables dependientes de la mujer .....	139
12.2.4. Variables dependientes de los ciclos ICSI.....	141
12.3. <i>Recién nacido vivo (RNV)</i> .....	146
12.3.1. Variables dependientes del varón .....	146
12.3.2. Variables dependientes de la biopsia testicular.....	148
12.3.3. Variables dependientes de la mujer .....	149
12.3.3. Variables dependientes de los ciclos ICSI.....	151
12.4. <i>Resumen de los puntos de corte seleccionados</i> .....	156
<b>13. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>158</b>

## Índice de tablas

Tabla 1: Valores de referencia del laboratorio HUP la Fe para el perfil hormonal del varón y la mujer.....	30
Tabla 2: Valores de referencia del espermiograma de la 4ª edición comparados con la 5ª edición de la OMS .....	31
Tabla 3: Análisis descriptivo por grupos de los antecedentes personales del varón .....	49
Tabla 4: Análisis descriptivo por grupos del consumo de tóxicos en el varón .....	49
Tabla 5: Análisis descriptivo por grupos de las enfermedades sistémicas del varón .....	50
Tabla 6: Análisis descriptivo por grupos de la patología urológica del varón.....	50
Tabla 7: Análisis descriptivo por grupos de la exploración física del varón .....	50
Tabla 8: Análisis descriptivo de la patología sistémica y ginecológica de la mujer.....	51
Tabla 9: Análisis descriptivo por grupos del perfil hormonal del varón .....	51
Tabla 10: Análisis descriptivo del perfil hormonal de la mujer .....	51
Tabla 11: Análisis descriptivo del espermiograma diagnóstico para el total de pacientes.....	52
Tabla 12: Análisis descriptivo de los pacientes con SK y el resultado de su tratamiento .....	52
Tabla 13: Análisis descriptivo de los pacientes con otras alteraciones del cariotipo y el resultado de su tratamiento .....	53
Tabla 14: Análisis descriptivo de los pacientes con microdeleciones del cromosoma Y y el resultado de su tratamiento .....	53
Tabla 15: Análisis descriptivo de las características de las biopsias realizadas.....	54
Tabla 16: Comparación de las biopsias realizadas según grupos .....	54
Tabla 17: Análisis descriptivo del tipo de complicaciones en la biopsia testicular .....	55
Tabla 18: Análisis descriptivo de las complicaciones de la biopsia testicular por tipo de procedimiento .....	55
Tabla 19: Comparación del perfil hormonal y tamaño testicular con el tipo de biopsia .....	55
Tabla 20: Análisis descriptivo del resultado AP en cada una de las biopsias testiculares.....	56
Tabla 21: Análisis descriptivo del resultado de AP por Grupos .....	56
Tabla 22: Análisis descriptivo de los ciclos ICSI y su resultado.....	57
Tabla 23: Análisis descriptivo del resultado final embarazo y RNV por grupos .....	57
Tabla 24: Tasa de recuperación espermática por grupos.....	59
Tabla 25: Tasa de recuperación espermática por tipo de biopsia.....	59
Tabla 26: Tasas de embarazo y RNV por grupos .....	59
Tabla 28-A: Análisis bivariante de los antecedentes personales del varón respecto a la recuperación espermática .....	60
Tabla 28-B: Análisis bivariante de los antecedentes personales del varón respecto a la recuperación espermática .....	61
Tabla 29: Análisis bivariante de la exploración física del varón respecto a la recuperación espermática .....	61
Tabla 30: Análisis bivariante del estudio genético del varón respecto a la recuperación espermática .....	61
Tabla 31: Análisis bivariante del espermiograma y perfil hormonal del varón respecto a la recuperación espermática .....	62



Tabla 32-A: Análisis bivariante de la biopsia testicular respecto a la recuperación espermática .....	62
Tabla 32-B: Análisis bivariante de la biopsia testicular respecto a la recuperación espermática .....	63
Tabla 33-A: Análisis bivariante de los antecedentes personales del varón respecto al embarazo .....	63
Tabla 33-B: Análisis bivariante de los antecedentes personales del varón respecto al embarazo .....	64
Tabla 34: Análisis bivariante de la exploración física del varón respecto al embarazo .....	64
Tabla 35: Análisis bivariante del estudio genético del varón respecto al embarazo .....	64
Tabla 36: Análisis bivariante del espermiograma y perfil hormonal del varón respecto al embarazo .....	65
Tabla 37-A: Análisis bivariante de la biopsia testicular respecto al embarazo.....	65
Tabla 37-B: Análisis bivariante de la biopsia testicular respecto al embarazo.....	66
Tabla 38: Análisis bivariante de los antecedentes y perfil hormonal de la mujer respecto al embarazo .....	66
Tabla 39: Análisis bivariante de los ciclos ICSI respecto al embarazo .....	66
Tabla 40-B: Análisis bivariante de los antecedentes personales del varón respecto a RNV .....	67
Tabla 40-A: Análisis bivariante de los antecedentes personales del varón respecto a RNV .....	68
Tabla 41: Análisis bivariante de la exploración física del varón respecto a RNV.....	68
Tabla 42: Análisis bivariante del estudio genético del varón respecto a RNV .....	68
Tabla 43-A: Análisis bivariante del espermiograma y perfil hormonal del varón respecto a RNV .....	68
Tabla 43-B: Análisis bivariante del espermiograma y perfil hormonal del varón respecto a RNV .....	69
Tabla 44: Análisis bivariante de la biopsia testicular respecto a RNV .....	69
Tabla 45: Análisis bivariante de los antecedentes y valores de laboratorio de la mujer respecto a RNV .....	70
Tabla 46: Análisis bivariante de los ciclos ICSI respecto a RNV .....	70
Tabla 47: Variables significativas respecto a los antecedentes del varón para el Modelo 1 .....	71
Tabla 48: Variables finales incluidas en el Modelo 1 .....	72
Tabla 49: Modelo 1 ajustado según técnica de <i>cut-off</i> .....	73
Tabla 50: Modelo 1 según las puntuaciones de riesgo .....	73
Tabla 51: Variables significativas respecto a la biopsia testicular para el Modelo 2 .....	74
Tabla 52: Tabla cruzada para estudio de las variables lado y tipo de biopsia en el Modelo 2 ..	75
Tabla 53: Variables finales incluidas en el Modelo 2 .....	75
Tabla 54: Variables dependientes del varón y la mujer respecto al embarazo para los Modelos 3 y 4 .....	76
Tabla 55: Relación entre LH y tamaño testicular .....	77
Tabla 56: Distribución de grupos según valores de LH y tamaño testicular .....	78
Tabla 57: Relación entre FSH y tamaño testicular .....	78
Tabla 58: Distribución de grupos según valores de FSH y tamaño testicular .....	79
Tabla 59: Variables finales incluidas en el Modelo 3 .....	79

Tabla 60: Modelo 3 ajustado según técnica de <i>cut-off</i> .....	80
Tabla 61: Modelo 3 según las puntuaciones de riesgo .....	80
Tabla 62: Variables finales incluidas en el Modelo 4 .....	81
Tabla 63: Modelo 4 reajustado según técnica de <i>cut-off</i> .....	81
Tabla 64: Modelo 4 según las puntuaciones de riesgo .....	82
Tabla 65: Variables significativas respecto a la biopsia testicular para la variable final embarazo .....	82
Tabla 66: Variables finales incluidas en el Modelo 5 .....	83
Tabla 67: Modelo 5, probabilidad de embarazo según el número de CT .....	83
Tabla 68: Variables significativas respecto a los ciclos ICSI para la variable final embarazo ...	84
Tabla 69: Variables finales incluidas en el Modelo 6 .....	84
Tabla 70: Modelo 6 ajustado según técnica de <i>cut-off</i> .....	85
Tabla 71: Variables significativas respecto a las variables dependientes del varón y la mujer para la variable final RNV .....	86
Tabla 72: Variables finales incluidas en el Modelo 7 .....	86
Tabla 73: Modelo 7 reajustado según técnica de <i>cut-off</i> .....	87
Tabla 74: Variables significativas de la biopsia testicular para la variable final RNV.....	87
Tabla 75: Variables finales incluidas en el Modelo 8 .....	88
Tabla 76: Modelo 8 ajustado según técnica de <i>cut-off</i> .....	88
Tabla 77: Modelo 8, probabilidad de RNV según número de muestras y número de CT .....	89
Tabla 78: Variables significativas de los ciclos ICSI para la variable final RNV.....	89
Tabla 79: Variables finales incluidas en el Modelo 9 .....	90
Tabla 80: Modelo 8 ajustado según técnica de <i>cut-off</i> .....	90
Tabla 81: Resumen de los modelos para la predicción de recuperación espermática .....	91
Tabla 82: Resumen de los modelos para la predicción de embarazo .....	91
Tabla 83: Resumen de los modelos para la predicción de RNV .....	91
Tabla 84: Tasas acumuladas de embarazo y RNV.....	92
Tabla 85: TAR y TAE para embarazo en cada ciclo ICSI, Grupo 0 .....	92
Tabla 86: TAR y TAE para RNV en cada ciclo ICSI, Grupo 0.....	93
Tabla 87: Comparación patrones AP en nuestro estudio y la literatura .....	110
Tabla 88: Criterios para la elección de <i>cut off</i> en la FSH del varón respecto a la recuperación espermática .....	132
Tabla 89: Criterios para la elección de <i>cut off</i> en la LH del varón respecto a la recuperación espermática .....	132
Tabla 90: Criterios para la elección de <i>cut off</i> en el pH seminal respecto a la recuperación espermática .....	133
Tabla 91: Criterios para la elección de <i>cut off</i> en la edad del varón respecto a la recuperación espermática .....	134
Tabla 92: Criterios para la elección de <i>cut off</i> en el número de muestras respecto a la recuperación espermática .....	134
Tabla 93: Criterios para la elección de <i>cut off</i> en el número de incisiones respecto a la recuperación espermática .....	135
Tabla 94: Criterios para la elección de <i>cut off</i> para la FSH del varón respecto al embarazo .	136

Tabla 95: Criterios para la elección de <i>cut off</i> para la LH del varón respecto al embarazo .....	137
Tabla 96: Criterios para la elección de <i>cut off</i> en el pH seminal respecto al embarazo.....	137
Tabla 97: Criterios para la elección de <i>cut off</i> en la edad del varón respecto al embarazo.....	138
Tabla 98: Criterios para la elección de <i>cut off</i> en el número de muestras respecto al embarazo .....	139
Tabla 99: Criterios para la elección de <i>cut off</i> en el número de incisiones respecto al embarazo .....	139
Tabla 100: Criterios para la elección de <i>cut off</i> en AMH respecto al embarazo .....	140
Tabla 101: Criterios para la elección de <i>cut off</i> en FSH de la mujer respecto al embarazo ....	140
Tabla 102: Criterios para la elección de <i>cut off</i> en la edad de la mujer respecto al embarazo	141
Tabla 103: Criterios para la elección de <i>cut off</i> en el recuento folicular respecto al embarazo	142
Tabla 104: Criterios para la elección de <i>cut off</i> en los ovocitos recuperados respecto al embarazo .....	142
Tabla 105: Criterios para la elección de <i>cut off</i> en los ovocitos microinyectados respecto al embarazo .....	143
Tabla 106: Criterios para la elección de <i>cut off</i> en los ovocitos fecundados respecto al embarazo .....	143
Tabla 107: Criterios para la elección de <i>cut off</i> en los embriones transferidos respecto al embarazo .....	144
Tabla 108: Criterios para la elección de <i>cut off</i> para el número de células embrionarias respecto al embarazo .....	144
Tabla 109: Criterios para la elección de <i>cut off</i> para la TF respecto al embarazo .....	145
Tabla 110: Criterios para la elección de <i>cut off</i> para el grado embrionario respecto al embarazo .....	145
Tabla 111: Criterios para la elección de <i>cut off</i> para la FSH del varón respecto a RNV.....	146
Tabla 112: Criterios para la elección de <i>cut off</i> para la LH del varón respecto a RNV .....	147
Tabla 113: Criterios para la elección de <i>cut off</i> para el pH seminal respecto a RNV.....	147
Tabla 114: Criterios para la elección de <i>cut off</i> para la edad del varón respecto a RNV.....	148
Tabla 115: Criterios para la elección de <i>cut off</i> para el número de muestras respecto a RNV	148
Tabla 116: Criterios para la elección de <i>cut off</i> para el número de incisiones respecto a RNV	149
Tabla 117: Criterios para la elección de <i>cut off</i> para AMH respecto a RNV .....	149
Tabla 118: Criterios para la elección de <i>cut off</i> para la FSH de la mujer respecto a RNV.....	150
Tabla 119: Criterios para la elección de <i>cut off</i> para la edad de la mujer respecto a RNV.....	150
Tabla 120: Criterios para la elección de <i>cut off</i> para el recuento folicular respecto a RNV .....	151
Tabla 121: Criterios para la elección de <i>cut off</i> para los ovocitos recuperados respecto a RNV .....	152
Tabla 122: Criterios para la elección de <i>cut off</i> para los ovocitos microinyectados respecto a RNV .....	152
Tabla 123: Criterios para la elección de <i>cut off</i> para los ovocitos fecundados respecto a RNV .....	153
Tabla 124: Criterios para la elección de <i>cut off</i> para los embriones transferidos respecto a RNV .....	153
Tabla 125: Criterios para la elección de <i>cut off</i> para las células embrionarias respecto a RNV .....	154

Tabla 126: Criterios para la elección de <i>cut off</i> para la TF respecto a RNV .....	154
Tabla 127: Criterios para la elección de <i>cut off</i> para el grado embrionario respecto a RNV ...	155
Tabla 128: Resumen variables con cut-off para la recuperación espermática .....	156
Tabla 129: Resumen variables con cut-off para embarazo.....	156
Tabla 130: Resumen variables con cut-off para RNV .....	156

## Índice de figuras

Figura 1: Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la azoospermia del HUP La Fe .....	35
Figura 2: Creación de variables indicadoras o <i>dummy</i> .....	40
Figura 3: $H_0$ en el test de Wald, extraído de Collett (Collett, 2003).....	41
Figura 4: Esquema de los ciclos de biopsia testicular e ICSI y su resultado .....	58
Figura 5: Diagrama con los resultados de las biopsias apareando sus correspondientes ciclos ICSI.....	58
Figura 6: Modelo de Mc Lennan y Bhattacharya (2016) sobre las curvas de decisión.....	115

## Índice de gráficas

Gráfica 1: Modelo 1, representación AUC ROC.....	73
Gráfica 2: Representación gráfica de la validación del Modelo 1 según puntuaciones de riesgo .....	74
Gráfica 3: Modelo 2, representación AUC ROC.....	75
Gráfica 4: Representación gráfica de la validación del Modelo 2 según puntuaciones de riesgo .....	76
Gráfica 5: Representación gráfica de la relación entre LH y tamaño testicular .....	77
Gráfica 6: Representación gráfica de la relación entre FSH y tamaño testicular.....	78
Gráfica 7: Modelo 3, representación AUC ROC.....	80
Gráfica 8: Representación gráfica de la validación del Modelo 3 según puntuaciones de riesgo .....	81
Gráfica 9: Modelo 4, representación AUC ROC.....	81
Gráfica 10: Representación gráfica de la validación del Modelo 4 según puntuaciones de riesgo .....	82
Gráfica 11: Modelo 5, representación AUC ROC.....	83
Gráfica 12: Representación gráfica de la validación del Modelo 5 según puntuaciones de riesgo .....	83
Gráfica 13: Modelo 6, representación AUC ROC.....	84
Gráfica 14: Representación gráfica de la validación del Modelo 6 según puntuaciones de riesgo .....	85

Gráfica 15: Modelo 7, representación AUC ROC.....	87
Gráfica 16: Representación gráfica de la validación del Modelo 7 según puntuaciones de riesgo .....	87
Gráfica 17: Modelo 8, representación AUC ROC.....	88
Gráfica 18: Representación gráfica de la validación del Modelo 8 según puntuaciones de riesgo .....	89
Gráfica 19: Modelo 9, representación AUC ROC.....	90
Gráfica 20: Representación gráfica de la validación del Modelo 9 según puntuaciones de riesgo .....	90
Gráfica 21: Representación gráfica de TAR y TAE para embarazo en cada ciclo ICSI, Grupo 0 .....	92
Gráfica 22: Representación gráfica de TAR y TAE para RNV en cada ciclo ICSI, Grupo 0 .....	93
Gráfica 23: AUC ROC para la FSH del varón respecto a la recuperación espermática .....	132
Gráfica 24: AUC ROC para la LH del varón respecto a la recuperación espermática.....	132
Gráfica 25: AUC ROC para el pH seminal respecto a la recuperación espermática .....	133
Gráfica 26: AUC ROC para la edad del varón respecto a la recuperación espermática .....	133
Gráfica 27: AUC ROC para el número de muestras respecto a la recuperación espermática .....	134
Gráfica 28: AUC ROC para el número de incisiones respecto a la recuperación espermática .....	135
Gráfica 29: AUC ROC para la FSH del varón respecto al embarazo.....	136
Gráfica 30: AUC ROC para la LH del varón respecto al embarazo .....	136
Gráfica 31: AUC ROC para el pH seminal respecto al embarazo.....	137
Gráfica 32: AUC ROC para la edad del varón respecto al embarazo.....	138
Gráfica 33: AUC ROC para el número de muestras respecto al embarazo.....	138
Gráfica 34: AUC ROC para el número de incisiones respecto al embarazo.....	139
Gráfica 35: AUC ROC para AMH respecto al embarazo .....	140
Gráfica 36: AUC ROC para FSH de la mujer respecto al embarazo .....	140
Gráfica 37: AUC ROC para la edad de la mujer respecto al embarazo.....	141
Gráfica 38: AUC ROC para el recuento folicular respecto al embarazo .....	141
Gráfica 39: AUC ROC para los ovocitos recuperados respecto al embarazo.....	142
Gráfica 40: AUC ROC para los ovocitos microinyectados respecto al embarazo.....	142
Gráfica 41: AUC ROC para los ovocitos fecundados respecto al embarazo .....	143
Gráfica 42: AUC ROC para los embriones transferidos respecto al embarazo .....	143
Gráfica 43: AUC ROC para el número de células embrionarias respecto al embarazo .....	144
Gráfica 44: AUC ROC para la TF respecto al embarazo .....	144
Gráfica 45: AUC ROC para el grado embrionario respecto al embarazo .....	145
Gráfica 46: AUC ROC para la FSH del varón respecto a RNV .....	146
Gráfica 47: AUC ROC para la LH del varón respecto a RNV .....	147
Gráfica 48: AUC ROC para el pH seminal respecto a RNV .....	147
Gráfica 49: AUC ROC para la edad del varón respecto a RNV .....	148
Gráfica 50: AUC ROC para el número de muestras respecto a RNV.....	148
Gráfica 51: AUC ROC para el número de incisiones respecto a RNV .....	149

Gráfica 52: AUC ROC para AMH respecto a RNV.....	149
Gráfica 53: AUC ROC para la FSH de la mujer respecto a RNV .....	150
Gráfica 54: AUC ROC para la edad de la mujer respecto a RNV .....	150
Gráfica 55: AUC ROC para el recuento folicular respecto a RNV .....	151
Gráfica 56: AUC ROC para los ovocitos recuperados respecto a RNV.....	151
Gráfica 57: AUC ROC para los ovocitos microinyectados respecto a RNV.....	152
Gráfica 58: AUC ROC para los ovocitos fecundados respecto a RNV .....	152
Gráfica 59: AUC ROC para los embriones transferidos respecto a RNV .....	153
Gráfica 60: AUC ROC para las células embrionarias respecto a RNV .....	153
Gráfica 61: AUC ROC para la TF respecto a RNV .....	154
Gráfica 62: AUC ROC para el grado embrionario respecto a RNV.....	154

## Abreviaturas

ADVP	Adicción a drogas vía parenteral
AM	Arresto madurativo o detención de la maduración
AMH	Hormona Antimülleriana
ANN	<i>Artificial neural network</i>
ANO	Azoospermia no obstructiva
AO	Azoospermia obstructiva
AP	Anatomo-patológico o anatomía-patológica
AUC	Área bajo la curva
AZF	<i>Azoospermic factor</i>
$\beta$ -hCG	Subunidad $\beta$ de la Gonadotropina Coriónica humana
CIS	Carcinoma <i>in situ</i>
CT	Criotubos
DGP	Diagnóstico genético preimplantacional
DM	Diabetes mellitus
EAU	<i>European Association of Urology</i>
ECV	Enfermedad cardiovascular
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
FIV	Fecundación in vitro
FSH	Hormona folículo estimulante
GnRH/a	Hormona liberadora de gonadotropina/ a (análogo)
hCG	Gonadotropina Coriónica humana
HOC	Hiperestimulación ovárica controlada
HS	Hipoespermatogénesis
HUP	Hospital Universitari i Politècnic
ICSI	Inyección intracitoplásmica de espermatozoides
IMC	Índice de masa corporal
IRC	Insuficiencia renal crónica

ITUs	Infecciones del tracto urinario
LH	Hormona luteinizante
LM	Lesión medular
Micro-TESE	<i>Microdissection testicular sperm extraction</i>
OAT	Oligoastenoteratozoospermia
OMS	Organización mundial de la salud
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PRL	Prolactina
QT	Quimioterapia
RNV	Recién nacido vivo
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
RT	Radioterapia
RTU	Resección transuretral
SCO	Síndrome de solo células de Sertoli
Se	Sensibilidad
SK	Síndrome de Klinefelter
SOP	Síndrome de ovario poliquístico
Sp	Especificidad
TE	Tasa de embarazo
TESE	<i>Testicular sperm extraction</i>
TF	Tasa de fertilización o fecundación
TRA	Técnica o terapia de reproducción asistida
TRE	Tasa de recuperación espermática
TRNV	Tasa de recién nacido vivo
TRO	Traslocación robertsoniana
TV	Transvaginal





# 1. Introducción

El progreso en las técnicas de reproducción asistida (TRA), y en particular la introducción de la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI), ha revolucionado el campo de la infertilidad masculina y ofrece opciones reproductivas tangibles a varones que no podrían haber conseguido paternidad biológica hace unos 30 años (Palermo et al., 1992). Con la creciente popularidad y éxito de dicha técnica se ha recuperado el estudio del varón como factor limitante y muchas veces relegado a segundo plano. Se calcula que gracias a ello han nacido más de 5 millones de niños (ESHRE, 2012).

La **infertilidad** se define como la incapacidad de una pareja sexualmente activa que no emplea métodos anticonceptivos para lograr embarazo en el plazo de un año (WHO, 2000). Aunque resulta difícil conocer su prevalencia exacta, según los estudios clínicos la tasa de infertilidad en España se sitúa aproximadamente entre el 15-17% de la población, aunque podría estar subestimada (Matorras et al., 2011). Es importante señalar que la **infertilidad masculina** es responsable hasta del 50% de los casos en los que la pareja no consigue descendencia (Jungwirth et al., 2018).

Entre las formas más graves de infertilidad de origen masculino se encuentra la **azoospermia**, que es la ausencia de espermatozoides en el semen eyaculado después de centrifugación, constatado en al menos dos espermiogramas (WHO, 2010). Ésta afecta al 1% de la población general y al 10-15% de los varones infértiles (Willott et al., 1982) (Stanwell-Smith et al., 1984) (Tüttelmann et al., 2011). Puede deberse a obstrucción de la vía seminal en el caso de las **azoospermias obstructivas (OA)** o ser consecuencia del fallo testicular al inicio o durante la espermatogénesis en el caso de las **azoospermias no obstructivas (ANO)**, representando ésta última aproximadamente el 60% (Jarow, Espeland y Lipshultz, 1989).

La **etiología** del fallo testicular que ocasiona ANO es muy variada e incluye desordenes genéticos (anomalías cromosómicas, translocaciones y microdeleciones del cromosoma Y), hormonales, malformaciones genitourinarias y agentes tóxicos externos (Palermo et al., 1999) (Tüttelmann et al., 2011). Habitualmente los pacientes con ANO presentan niveles altos de Hormona folículo estimulante (FSH), volumen eyaculado normal, pH normal, semen azoospermico y testículos de pequeño tamaño (Schoor et al., 2002). Pese a que son considerados infértiles, se ha demostrado que en algunos casos se conservan áreas focales de espermatogénesis por lo que es posible recuperar espermatozoides aptos para ICSI (Silber y Rodríguez Rigau, 1981).

Antes de la introducción de las **técnicas quirúrgicas de recuperación espermática** las posibilidades de estos pacientes de ser padres se limitaba al uso de semen de donante o la adopción. La base teórica sobre la que se apoya la búsqueda de espermatozoides en varones

que aparentemente presentan una ausencia total de la espermatogénesis se basa en el estudio de Silber de 1981, en el cual se constató la presencia de ocasionales espermátidas en muestras de biopsia testicular (Silber y Rodríguez Rigau, 1981). Pero no fue hasta la aparición de la ICSI en 1992 que este hallazgo tuvo utilidad clínica para pacientes con alteraciones severas del espermiograma (Palermo et al., 1992). El primer caso con éxito usando espermatozoides recuperados mediante biopsia testicular en un paciente con AO se describió en 1993 por Craft *et al.* (Craft, Bennett y Nicholson, 1993), y en ese mismo año Schoysman *et al.* comunicaron el primer embarazo con espermatozoides obtenidos mediante biopsia testicular en un paciente con ANO (Schoysman et al, 1993), dando así la posibilidad a estos pacientes de usar sus propios gametos y lograr descendencia.

Actualmente la técnica estándar para llevar a cabo la recuperación espermática en ANO es la **biopsia testicular**; bien a cielo abierto llamada **TESE** (*Testicular Sperm Extraction*), o mediante el uso de microscopio quirúrgico conocida como **micro-TESE** (*microdissection Testicular Sperm Extraction*). Ambas suponen técnicas invasivas que pueden ocasionar daños testiculares, por lo que debe llevarse a cabo tras un minucioso estudio, cumpliendo las indicaciones pertinentes y bajo la correcta información tanto al paciente como a su pareja. Según la literatura, el éxito de TESE medido como la recuperación de espermatozoides aptos para ICSI es aproximadamente de un 50% (Tournaye, 2010), siendo micro-TESE 1,5 veces más efectiva que la anterior (Schlegel, 1999) (Bernie, Ramasamy y Schlegel, 2013).

La **ICSI** es un proceso de FIV (fecundación *in vitro*) por el que un espermatozoide es microinyectado directamente en el interior del óvulo con el objetivo de obtener embriones viables, que posteriormente se transferirán al útero para conseguir implantación del embrión y consecuentemente un embarazo. Actualmente existe un notable incremento en las TRA, según el Registro Nacional de Actividad 2017-Registro SEF, en 2016 en España nacieron 37.234 niños, un 2,5% más que el año anterior, representando el 9% de los nacimientos totales. En concreto, durante ese año se realizaron un total de 138.553 ciclos de FIV, esta cifra supone un aumento del 8,4% respecto al número de ciclos que se realizaron el año anterior, siendo la técnica más frecuente la ICSI con ovocitos propios (Registro SEF, 2017).

Según la literatura, el **éxito de ICSI** medido como tasa de recién nacido vivo (TRNV) para el tratamiento de la infertilidad masculina es aproximadamente del 30-40% (Neri et al., 2004). En el caso de pacientes afectados de azoospermia, teniendo en cuenta el uso de espermatozoides recuperados del testículo, la etiología será determinante en el éxito (Sarkar, 2007). Los primeros estudios comparando los resultados en pacientes con ANO frente a AO mostraban resultados muy prometedores, afirmando incluso que el origen de los espermatozoides recuperados y la etiología de la azoospermia no afectaba a las tasas de embarazo (TE) (Bukulmez et al., 2001). Sin embargo, estudios posteriores identificaron que el pronóstico de las ANO es peor que las AO. En el estudio de Vernaev *et al.* se llevaron a cabo un total de

911 ciclos ICSI con espermatozoides obtenidos mediante biopsia testicular, 306 ANO y 605 AO clasificados según su patrón anatómo-patológico (AP); siendo tanto la tasa de fertilización o fecundación (TF) como la TE menor en ANO frente a AO: 8,6% y 12,5% frente a 15,4% y 24% respectivamente (Vernaeve et al., 2003). Estas diferencias pueden explicarse por el hecho de que los espermatozoides testiculares de varones con disfunción de la espermatogénesis tienen una mayor tendencia a deficiencias tales como las relacionadas con los centriolos y el material genético, que en última instancia afectaría a la capacidad del gameto masculino para activar el ovocito desencadenando la formación y desarrollo de un embrión normal (Sidney y Esteves, 2008). En el estudio de Rodrigo *et al.* se corroboró que los resultados de ICSI en ANO comparados con AO resultaron en una menor TF. La TE por ciclo de ICSI para ANO fue 21,4% frente a 38,1% en AO, de manera que una ICSI con ANO requería 5 ciclos de media frente a 2 en AO (Rodrigo et al., 2011).

En resumen, **las opciones de tratamiento** para un paciente que presente ANO con deseo de paternidad son la recuperación espermática mediante biopsia testicular y posterior ICSI, la utilización de semen de donante o bien la adopción. En este contexto se debe informar a la pareja, así como discutir las expectativas y los resultados esperados de la forma más aproximada posible teniendo en cuenta una gran cantidad de variables individuales, dado que de ello puede depender la opción a la que los pacientes opten.

Para evitar procedimientos innecesarios y poder ofrecer un consejo adecuado, distintos autores han intentado determinar qué pacientes son mejores candidatos a biopsia testicular utilizando **factores predictivos de éxito en la recuperación espermática**, entre los cuales se incluyen factores hormonales, AP, genéticos y clínicos. Según la literatura, el único factor predictivo de recuperación negativa con Especificidad (Sp) suficiente como para no ofrecer biopsia testicular, son las microdeleciones del cromosoma Y en las regiones a o b de la AZF (*Azoospermic Factor*), puesto que no se ha comunicado ningún caso de recuperación espermática positiva en estos casos y el pronóstico es completamente desfavorable (Gallego et al., 2014) (Bonarriba et al, 2013). El problema es que se trata de una alteración muy poco frecuente, representa tan solo el 1% de las causas de azoospermia (Olesen et al., 2017), y con una Sensibilidad (Se) muy baja para la exclusión de pacientes (Bonarriba et al, 2013).

Aparte de éste, otros muchos factores han sido explorados de forma solitaria o en combinación para poder ofrecer a todos los pacientes una aproximación de sus probabilidades de éxito. Por ejemplo, entre los factores de tipo hormonal más estudiados se encuentra la FSH. Su elevación se ha asociado inversamente con la probabilidad de recuperación espermática, sin embargo no refleja la presencia de áreas aisladas de espermatogénesis, así como tampoco está relacionada con estadios avanzados de la misma (Vernaeve et al., 2002). En la literatura existen múltiples estudios que analizan un posible umbral de mal pronóstico pero no se ha establecido un límite bien definido y los datos sobre su uso aislado en la toma de decisiones

son controvertidos (Boitrelle et al., 2011).

Por otra parte, inicialmente la mayoría de las **series publicadas en la literatura** calculaban el éxito bien en la recuperación espermática o por separado en los ciclos de ICSI una vez se habían recuperado espermatozoides aptos en una población muy seleccionada. En los primeros estudios con resultados sobre TESE más ICSI incluyendo únicamente pacientes con recuperación espermática positiva, la TRNV fue 35% en AO y 17% en ANO (Osmanagaoglu et al., 2003), e incluso hasta 53% cuando solo se estudiaban pacientes con ANO (Giorgetti et al., 2005). Dicho planteamiento puede llevar a una aproximación poco realista con numerosos sesgos y una posible sobreestimación de los resultados. Además, la revisión de la literatura pone de manifiesto que las tasas de éxito en términos de recién nacido vivo (RNV) en estos casos se encuentran infrarreportadas (Almekaty et al., 2018).

Por lo tanto, la **problemática actual** radica en que, a pesar de que las primeras series utilizando TESE fueron publicadas hace mas de 15 años, resulta difícil determinar la probabilidad de paternidad genética, que al fin y al cabo es el objetivo primordial de las parejas que acuden a la consulta de infertilidad. Además, teniendo en cuenta la implicación de dos individuos en un mismo proceso, las múltiples causas de infertilidad y la complejidad de las técnicas, supone un reto poder estimar las probabilidades reales de éxito.

De esta necesidad surge la **aplicación de modelos matemáticos** para calcular el éxito previo al inicio de la TRA. En medicina, los modelos predictores estiman la probabilidad individual de una condición existente (diagnóstico) o de un futuro evento (pronóstico) usando la información sobre los antecedentes personales, resultados de exploraciones complementarias y/o tratamientos. En otras áreas de la urología, como por ejemplo la uro-oncología, se ha extendido ampliamente su uso para ayudarnos a predecir el comportamiento de determinados tumores. La mayoría de los estudios se han basado en determinar el periodo medio de supervivencia de un tipo de cáncer mediante curvas de supervivencia y medidas de regresión. Sin embargo, la utilización práctica mediante estimadores como Kaplan-Meier ha puesto de manifiesto que puede llegar a producir resultados sesgados. Es por ello que se han explorado nuevos métodos estadísticos que tengan en cuenta la naturaleza de los datos según las características biológicas del tumor y clínicas individuales (Santamaría et al., 2011) (Luján et al., 2014). Es decir, debemos identificar qué factores encontrados en los modelos de supervivencia están influyendo en la toma de decisiones y si los parámetros encontrados se ajustan a la experiencia y realidad clínica. Por ejemplo, en el caso del tumor vesical, los eventos repetidos en forma de recidiva tumoral o la aparición de progresión han puesto de manifiesto la escasa utilidad del clásico modelo de Cox, ya que los tiempos entre recurrencias de un mismo paciente pueden estar fuertemente correlacionados, y se requiere otro tipo de modelización matemática más precisa (Santamaría et al., 2009). En el estudio de Luján *et al.*, mediante el uso de nuevos modelos matemáticos y la asignación de puntuaciones es posible clasificar a los pacientes en

grupos de riesgo, estableciendo así esquemas de tratamiento y seguimiento individualizados para el tumor vesical no musculo-invasivo y su recidiva (Luján et al., 2014).

En el **campo de la reproducción asistida**, son numerosos los trabajos científicos que también han explorado el uso de nuevos modelos matemáticos. Pero son más escasos los estudios en los cuales la infertilidad es de causa masculina, puesto que, cuando el objetivo principal es el embarazo, el estudio de las variables se suele limitar a los factores femeninos e incluso algunos excluyen a pacientes en los que los espermatozoides han sido recuperados quirúrgicamente (Van Loendersloot et al., 2013). Pese a ello, en los últimos años hemos asistido a un incremento en el número de publicaciones respecto a su uso, tanto para recuperación espermática como para embarazo en pacientes con ANO.

En el **2011** Boitrelle *et al.* publicaron la primera evaluación cuantitativa y cualitativa de TESE más ICSI unificando ambos resultados en una misma serie de gran tamaño, con el objetivo de calcular las probabilidades finales de éxito medidas como TE y TRNV. En este estudio se trabaja la creación de una escala de puntuación o *score* propio (Boitrelle et al., 2011). El primer trabajo acerca de modelos matemáticos para predecir el éxito de micro-TESE se publicó en el año **2013** por Ramasamy *et al.*, mediante el uso de una red neuronal artificial (ANN, *Artificial Neural Network*) junto con un normograma (Ramasamy et al., 2013). Destaca posteriormente el trabajo de Vloeberghs *et al.* en el año **2015**, siendo el primer estudio con el uso de TESE y micro-TESE más ICSI que unifica resultados (TRE, TE y TRNV) en una misma serie (Vloeberghs et al., 2015). Posteriormente, los modelos del grupo de Cissen y Meijerink en **2016** aportaron la validación externa de una gran serie y supusieron un buen punto de partida para seguir explorando modelos (Cissen et al., 2016) (Meijerink et al., 2016).

Actualmente, **a nivel nacional** no existe en nuestro medio ningún estudio completo respecto al resultado de TESE más ICSI para pacientes con ANO que unifique resultados y ofrezca un *score* o modelo matemático reproducible en la práctica clínica. Por lo tanto, el consejo que damos a nuestros pacientes en la consulta clínica se basa en la tasa absoluta de recuperación espermática y embarazo según aproximación de la literatura, experiencia personal y de cada centro de reproducción asistida.

En definitiva, el tratamiento de pacientes con ANO supone un gran **desafío multidisciplinar** tanto para la urología y otras ciencias aplicadas, como la biología, genética, y en última instancia para las matemáticas, ofreciendo el análisis exhaustivo de los datos que nos ayude a un mejor consejo y manejo de los recursos disponibles. Es por ello que consideramos una necesidad el explorar la experiencia acumulada en nuestro ámbito para poder ofrecer datos más fiables que nos ayuden a mejorar la práctica clínica diaria **mediante la introducción de modelos matemáticos en pacientes con infertilidad por ANO**.



## 2. Hipótesis de trabajo

Con la implementación de modelos matemáticos podremos mejorar la predicción del resultado final de un tratamiento de reproducción asistida en los pacientes con ANO.

## 3. Objetivos

### 3.1. Objetivo principal

- **Creación de modelos matemáticos** que permitan predecir el **éxito del tratamiento** de pacientes con ANO mediante **biopsia testicular e ICSI**.

### 3.2. Objetivos secundarios

- Determinar la probabilidad de **recuperación espermática** mediante **biopsia testicular** para pacientes con ANO.
- Determinar la probabilidad de éxito en forma de **embarazo y recién nacido vivo** en los **tratamientos de ICSI** realizados con el material proveniente de la biopsia testicular para pacientes con ANO y sus parejas.
- Determinar las **variables influyentes o factores predictores** de éxito.
- Determinar **puntos de corte óptimos** para variables continuas.
- Revisar el ajuste de los datos obtenidos mediante **validación interna**.
- Conocer la **capacidad predictiva** de los modelos obtenidos.





## 4. Material y métodos

### 4.1. Recogida de datos y fuentes

**Estudio de cohortes retrospectivo** entre los años **2001 y 2015** en el Hospital Universitari i Politècnic (HUP) La Fe, Valencia. Los datos recogidos proceden de los sistemas informáticos PIERA y Orion Clinic.

Este estudio fue aprobado por parte del Comité Ético de Investigación Biomédica del HUP la Fe (Registro 2014/0208), a fecha de 3 de julio de 2014 (**Apéndice I**). Con la finalidad de completar correctamente los objetivos del estudio se llevó a cabo una encuesta telefónica a las pacientes en las que no constaba el seguimiento de su embarazo para poder determinar si el resultado del ciclo llevado a cabo fue exitoso, es decir, con RNV. Dicha encuesta telefónica fue aprobada por el comité de ética del HUP La Fe a 29 de abril de 2015 (**Apéndice II**).

### 4.2. Pacientes

#### 4.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticados de ANO en el contexto de un estudio de infertilidad
- Pacientes con Oligoastenoteratozoospermia (OAT) severa o criptozoospermia
- Pacientes sometidos a biopsia testicular (TESE o micro-TESE)

#### 4.2.2. Criterios de exclusión

- Trastornos eyaculatorios como la aneyaculación (ausencia de eyaculado) o la eyaculación retrógrada
- AO secundarias a vasectomía, agenesia de deferentes por fibrosis quística, obstrucción de conductos eyaculadores u otras de etiología desconocida

### 4.3. Variables del estudio

Se recogieron un total de 77 variables, 53 dependientes del varón y 24 de la mujer.

#### 4.3.1. Antecedentes personales y exploración física

##### **Antecedentes personales del varón:**

- Fecha de nacimiento
- Tipo de infertilidad:
  - Primaria: nunca ha tenido hijos
  - Secundaria: tuvo hijos de forma espontánea con la misma u otra pareja pero en la actualidad demanda nueva paternidad
- Tiempo de infertilidad (medido en años)
- Consumo de tóxicos:
  - Alcohol: Según la clasificación actual de la Sociedad española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC, 2005) medido en unidades (U): Consumo de bajo riesgo <17U/semana, peligroso 17-28 U/semana y alto riesgo >28 U/semana
  - Drogas: cannabis, cocaína y adicción a drogas vía parenteral (ADVP)
  - Tabaco: fumador activo en el momento del estudio
- Enfermedades sistémicas:
  - Diabetes Mellitus (DM)
  - Insuficiencia renal crónica (IRC)
  - Hepatopatía crónica
  - Obesidad, definida como índice de masa corporal (IMC) >30
  - Neoplasias (diferentes del tumor testicular)
  - Enfermedad cardiovascular (ECV)
  - Enfermedad inflamatoria intestinal (EII): Enfermedad de Crohn y Colitis ulcerosa
  - Virus Hepatitis B-C
  - Lesión medular (LM)
  - Malformaciones genito-urinarias (diferentes de criptorquidia)
  - Hernia inguinal intervenida
  - Tumor testicular intervenido
  - Criptorquidia en la infancia: Unilateral/ Bilateral
  - Historia clínica de torsión testicular tanto intervenida como no intervenida
  - Tratamiento con quimioterapia (QT)
  - Tratamiento con radioterapia (RT)
  - Orquitis urliana en la infancia
  - Infecciones urinarias (ITUs)
  - Alteraciones de la erección
  - Traumatismo testicular
  - Hipogonadismo primario o secundario

#### Exploración física del varón:

- **Varicocele.** Según la clasificación de Dubin (Dubin y Amelar, 1970): Grado 0 o subclínico si solo es identificable con ecografía (no recogido en este estudio), Grado I palpable en bipedestación tras realizar maniobra de valsalva, Grado II palpable en bipedestación sin valsalva y Grado III varicocele visible.
- **Tamaño testicular.** Se recoge por separado la medida de los dos testículos mediante medición ecográfica o aproximación subjetiva por palpación: teste atrófico <2 cm, pequeño <4,5 cm o tamaño normal >4,5 cm.

#### Antecedentes personales de la mujer:

- Fecha de nacimiento
- Patología sistémica:
  - Obesidad, definida como IMC >30
  - DM
  - Alteración endocrina (diferente de DM)
  - Neoplasias
  - ECV
  - Otras
- Patología ginecológica:
  - Síndrome de ovario poliquístico (SOP)
  - Factores uterinos
  - Obstrucción tubárica
  - Endometriosis
  - Insuficiencia ovárica

#### 4.3.2. Análisis hormonal

Mediante análisis de sangre periférica se recogen niveles de FSH, hormona luteinizante (LH), prolactina (PRL) y testosterona en el varón; Hormona Antimülleriana (AMH) y FSH en la mujer. En la siguiente tabla se muestran los valores de referencia del laboratorio HUP la Fe (Tabla 1):

Varón		Mujer	
LH	1,5-12,4 mU/ml	AMH	1,2-52,66 pM
FSH	1,7-8,6 mU/ml	FSH Fase folicular 2-10 mU/mL Fase luteínica 1,5-9 mU/mL	
Testosterona	3-10 ng/mL		
PRL	1,9-14,5 ng/mL		

Tabla 1: Valores de referencia del laboratorio HUP la Fe para el perfil hormonal del varón y la mujer

#### 4.3.3. Espermograma

Los valores seminales se obtuvieron de las muestras de semen en fresco recogido en el laboratorio de andrología/FIV del HUP La Fe por masturbación tras 3-5 días de abstinencia

sexual. Tras su recogida se realizó análisis microscópico de la muestra más satisfactoria y capacitación mediante la técnica de *swim-up*. En pacientes con azoospermia se realizó un análisis post-centrifugación a 3000 G durante al menos 15 minutos, examinado al microscopio óptico a 200 aumentos (x') para su confirmación (WHO, 2010). Dicho diagnóstico se comprobó con dos espermiogramas separados en al menos 2-3 semanas.

Las variables recogidas fueron: volumen (mL), recuento (millones/mL), motilidad + (tipo a, b y c en conjunto), pH, formas anormales o amorfas, motilidad y recuento tras el centrifugado. Se evaluó con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) vigentes en cada momento: criterios de 1999 hasta 2010 y criterios 2010 a partir de esa fecha. A continuación se representan los valores de referencia establecidos en la 4ª edición del manual de la OMS (1999) comparados con los de la 5ª y última edición (2010) (Sarabia y Munuce, 2011):

	1999, 4ª Edición (valor de referencia)	2010, 5ª Edición (Límite inferior de referencia)
pH	7,2-7,8	≥ 7,2
Volumen	2 mL	1,5 mL (1,4-1,7 mL)
Concentración espermática	20 x 10 <sup>6</sup> /mL	15 x 10 <sup>6</sup> /mL (12-15)
Concentración total	40 x 10 <sup>6</sup> /mL	39 x 10 <sup>6</sup> /mL (33-46)
Motilidad total	No detallada	40% (38-42)
Motilidad progresivos	50%	32% (31-34)
Viabilidad	75%	58% (55-63)
Formas normales	15%	4% (3-4)
Leucocitos	<1 x 10 <sup>6</sup> /mL	<1 x 10 <sup>6</sup> /mL

Tabla 2: Valores de referencia del espermiograma de la 4ª edición comparados con la 5ª edición de la OMS

#### 4.3.4. Diagnóstico clínico

Definiciones de los diferentes diagnósticos clínicos del varón incluido a estudio:

- **ANO:** ausencia de espermatozoides en el centrifugado en al menos 2 muestras de semen correctamente recogidas, con volumen seminal normal y conductos deferentes palpables junto con FSH elevada o tamaño testicular disminuido.
- **Síndrome OAT:** presencia de oligozoospermia (<5 M/mL) junto con astenozoospermia (móviles progresivos <32%) y teratospermia (<4% formas normales).
- **Criptoospermia:** presencia de escasos espermatozoide en una muestra azoospermica después del centrifugado.

En combinación, la exploración física y los valores de laboratorio en el varón con ANO suelen mostrar insuficiencia testicular primaria (LH y FSH elevadas con testes pequeños), secundaria (hipogonadismo hipogonadotrofo con disminución de LH, FSH y testículos pequeños), o un cuadro mixto (aumento de FSH y volumen testicular normal, FSH normal y testículos pequeños, o FSH y volumen testicular normales) (Wosnitzer, Goldstein y Hardy, 2014).

#### 4.3.5. Estudio genético

Se solicitó estudio genético con cariotipo y microdeleciones del cromosoma Y, según las recomendaciones de la *European Association Urology* (EAU), cuando el recuento de espermatozoides es <10 millones/mL y <5 millones/mL respectivamente (Jungwirth et al., 2016). El estudio del cariotipo se realizó en linfocitos de sangre periférica. Para las microdeleciones del cromosoma Y se realizó amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de las regiones AZFa,b y c.

#### 4.3.6. Biopsia testicular

Se llevaron a cabo dos modalidades de biopsia testicular, inicialmente TESE y posteriormente se implementó el uso también de micro-TESE. Ambas fueron tanto diagnósticas como terapéuticas, ya que en caso de recuperación de espermatozoides aptos éstos se criopreservaron en criotubos (CT) para uso posterior en ciclos de ICSI. Las variables a estudio de la biopsia testicular fueron:

- Fecha de la cirugía
- Tipo de biopsia: TESE o micro-TESE
- Estímulo hormonal previo: tratamiento médico con GnRH (hormona liberadora de gonadotropina), hCG (gonadotropina coriónica humana), HMG (gonadotrofina menopáusica humana), clomifeno, tamoxifeno, anastrozol.
- Lado de la biopsia: unilateral (teste izquierdo o derecho) o bilateral
- Número de incisiones realizadas
- Número fragmentos o muestras obtenidas para laboratorio
- Presencia de espermatozoides aptos para ICSI
- Motilidad espermática
- Espermatozoides con formas amorfas o anormales
- Número de CT obtenidos
- Complicaciones, según la clasificación Clavien-Dindo (Dindo, Demartines y Clavien, 2004).

A continuación se explica con detalle cada una de las técnicas, las imágenes sobre las mismas se adjuntan en el **Anexo 1** para su ilustración por pasos:

##### 4.3.6.1. TESE (TEsticular Sperm Extraction)

Se trata de la técnica abierta clásica con varias incisiones y toma de múltiples muestras. Se realizó en régimen ambulatorio, bajo anestesia local mediante bloqueo anestésico del cordón espermático e infiltración de la piel escrotal en el lugar de la incisión.

- Incisión transversal de 1-1,5 cm en el hemiescroto afecto (Imagen 1). Se va profundizando lentamente la incisión con bisturí eléctrico y tijera hasta llegar a la túnica vaginal que se abre para exponer el teste (Imagen 2).

- Apertura de la albugínea mediante bisturí del nº11 (Imagen 3). Habitualmente se realizan 3 incisiones de unos 0'5 cm (polo superior, medio e inferior) obteniendo dos muestras aproximadamente por cada incisión mediante tijera (Imagen 4). Entrega de las muestras a laboratorio de biología sumergido en medio de cultivo mediante placa de Petri (imagen 5) el cual analizará *in situ* la presencia/ausencia de espermatozoides aptos para su congelación. Con fines diagnósticos una de las muestras debe ir dirigida a AP.
- Si se han tomado ya 6 fragmentos de un testículo y no se identifican espermatozoides procedemos a realizar el mismo procedimiento en el lado contralateral.
- Técnica de cierre (Imagen 6): Cierre de la albugínea y vaginal con sutura continua de *ác. poliglicólico* de 4/0. Cierre del dartos con puntos sueltos de *ác. poliglicólico* de 4/0. Cierre de la piel con puntos sueltos de *ác. poliglicólico* de 4/0 absorción rápida.
- Se finaliza el procedimiento con la colocación de un apósito en la zona de incisión y suspensorio testicular. En el postoperatorio se prescriben antiinflamatorios y analgésicos. Recomendamos el reposo y la aplicación de hielo local en la zona escrotal durante las primeras 48-72 horas.

#### 4.3.6.2. Micro-TESE

Se trata de una técnica microquirúrgica bajo anestesia general en régimen de cirugía mayor ambulatoria. Recomendamos profilaxis antibiótica, dado que en se expone gran cantidad de tejido testicular y el tiempo quirúrgico puede prolongarse.

- Incisión en el rafe medio del escroto y acceso por planos hasta exteriorizar ambos testículos (Imagen 7). Colocación del microscopio óptico a 25x' (Imagen 8).
- Con bisturí eléctrico en modo corte se incide la capa albugínea de forma transversal en la región más avascular (Imagen 9).
- Con la mano no dominante se hace compresión testicular para extrusión de pulpa y poder observar al microscopio aquellos túbulos más gruesos y de coloración opaca que serán seleccionados. Las muestras recogidas son de unos 5-10 mg (Imágenes 10 y 11). La remisión de pequeñas muestras puede proseguir hasta encontrar material válido o realizar el mismo procedimiento en el teste contralateral. Una de las muestras se dirige a AP.
- Se procede a la misma técnica de cierre que en TESE expuesta previamente (Imagen 12).
- Se finaliza el procedimiento con la colocación de un apósito en la zona de incisión y suspensorio testicular. Se recomienda realizar una infiltración anestésica del cordón y de la zona de incisión. En el postoperatorio se prescriben antiinflamatorios y analgésicos. Recomendamos el reposo y la aplicación de hielo local en la zona escrotal durante las primeras 48-72 horas.

#### 4.3.7. Análisis anatomopatológico de la biopsia testicular

La muestra fue remitida para análisis AP en líquido de *Bouin* puesto que el formol desestructura el parénquima testicular. Posteriormente se fijó con parafina y se tiñó con Hematoxilina-Eosina. Los diferentes patrones AP descritos por Levin son los utilizados para el diagnóstico (Levin, 1979), las imágenes se encuentran recogidas en el **Anexo 2**:

- **Normal**: actividad espermatogénica de la población postpuberal normal (Imagen 13).
- **Arresto madurativo o detención de la maduración (AM)**: ausencia de las etapas avanzadas de espermatogénesis, la maduración de todas las células germinales no progresa más allá del nivel de espermatocono (Imagen 14).
- **Hialinización/ Atrofia/ Esclerosis tubular**: ausencia de túbulos seminíferos con engrosamiento de la túnica propia (Imagen 15).
- **Hipoespermatogénesis (HS)**: reducción en el número de células espermatogénicas dentro de los túbulos seminíferos (Imagen 16).
- **Síndrome de solo células de Sertoli (SCO, Sertoli cell only syndrome)**: ausencia de células germinales en los túbulos seminíferos los cuales se encuentran formados exclusivamente por células de Sertoli (Imagen 17).
- **Patrón mixto**: dos o más patrones bien establecidos y en la misma proporción.
- **Carcinoma *in situ* (CIS)**.

Se recogieron por separado los resultados de los dos testes en caso de que la biopsia fuese bilateral. Para poder analizar posteriormente los datos se realizó una recodificación del resultado ambos testes y en caso de ser diferentes patrones se consideró como patrón mixto.

#### 4.3.8. Preparación de muestras biológicas

El tejido escindido de la biopsia se coloca en una placa en medio tamponado (Medicult®, Jyllinge, Dinamarca, n°cat. 10840500) y se disladera utilizando agujas de insulina o dos cuchillas de bisturí por las que se liberan los espermatozoides en el medio. La suspensión se evalúa directamente en fresco bajo el microscopio invertido de contraste de fases a 200x' o 400x' para intentar detectar la presencia de espermatozoides, alternativamente se puede colocar una gota en una cámara de recuento para evaluar posteriormente con un microscopio a 200x'. Se evalúa la presencia y la motilidad de los espermatozoides, si éstos son fácilmente identificados la suspensión se transfiere a un CT. La muestra se deja sedimentar durante 30-60 segundos y el sobrenadante que contiene espermatozoos libres es procesado por centrifugación a 750G durante 5 minutos. Después de la centrifugación, el sobrenadante se retira, el sedimento se resuspende y se procede a la selección de espermatozoides que serán usados para ICSI según su motilidad y morfología (Nordhoff et al., 2015) (Verheyen et al., 2017).



Para su congelación, se recurrió a dos protocolos diferentes dependiendo de la calidad de la propia muestra a congelar:

1. Cuando motilidad espermática es muy baja: mezclar a partes iguales el sobrenadante de las placas Petri con medio crioprotector (Freezing®. Test Yolk Buffer, Irvine Scientific, n°cat. 9971). Cargar la mezcla de espermatozoides y crioprotector en criotubos o pajuelas. Dejar en nevera a 4°C durante 45-60 minutos y colocar 30 minutos a 5-10 centímetros de nitrógeno líquido. Finalmente los CT se guardan en un recipiente criogénico tras haber sido registrados adecuadamente.
2. Centrifugar a 300G durante 5 minutos los sobrenadantes de las placas Petri con fragmentos dislacerados. Se obtiene un sedimento que se resuspende en 500-1000 µL de medio crioprotector. El resuspendido se reparte en CT y se congela.

Para su descongelación se mantienen a temperatura ambiente durante 30-45 minutos, posteriormente se coloca al baño María a 37°C durante 2-4 minutos. El fluido crioprotector se elimina mediante varias centrifugaciones y el *pellet* final se resuspende en 50-100 µL de IVF (Medicult®, Jyllinge, Denmark, n°cat.10310125) (Molina et al., 2007).

#### 4.3.9. Algoritmo diagnóstico

A continuación se presenta el algoritmo diagnóstico y terapéutico utilizado en la consulta de Urología del HUP La Fe para el manejo de pacientes con azoospermia (Figura 1):

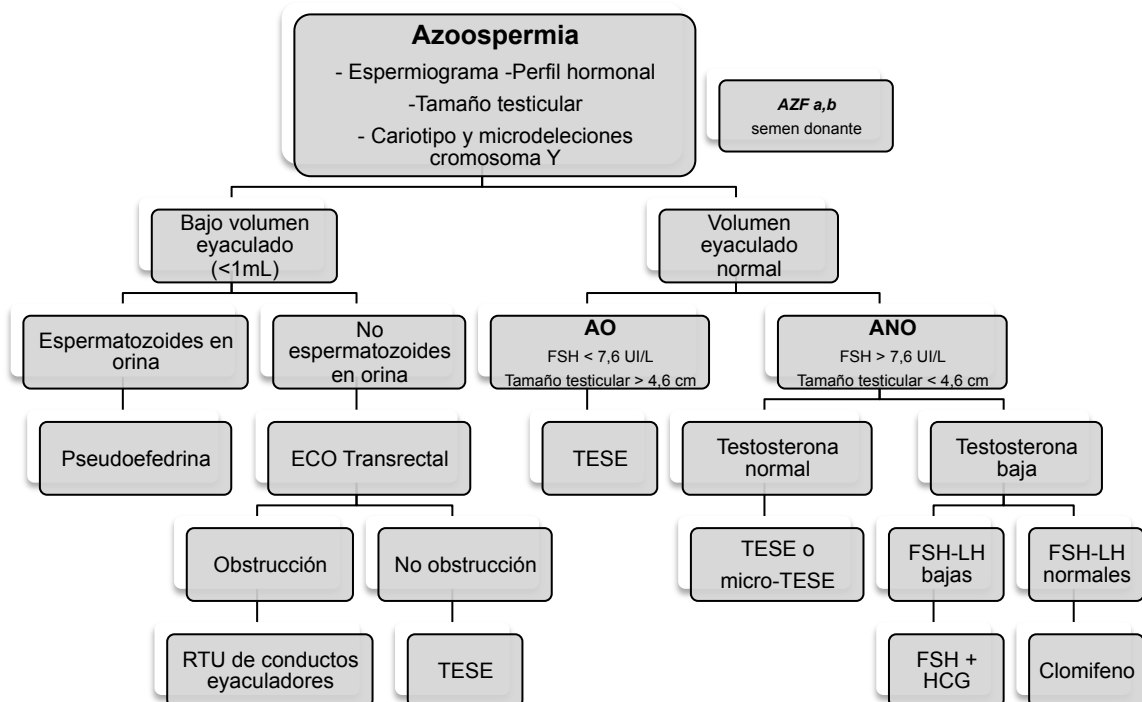


Figura 1: Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la azoospermia del HUP La Fe

#### 4.3.10. Técnica de reproducción asistida: ICSI

Para el análisis los ciclos ICSI solo se tuvieron en cuenta aquellos llevados a cabo con material obtenido de la biopsia testicular (TESE o micro-TESE), descartando ciclos mixtos con semen de donante. Se incluyen además transferencias de embriones vitrificados como ciclos independientes. A efectos estadísticos los embarazos y nacimientos gemelares fueron considerados como un único evento en esta serie (un único RNV). Los datos recogidos acerca de los ciclos ICSI realizados fueron:

- Fecha ICSI
- Recuento de folículos antrales, evaluado ecográficamente. Se basa en el recuento total del número de folículos entre 2-10 mm en ambos ovarios en fase folicular temprana, permite hacer una estimación de la reserva ovárica.
- Número de ovocitos recuperados
- Número de ovocitos microinyectados
- Número de ovocitos fecundados
- Tasa de fecundación, medido como: (ovocitos fecundados/número de ovocitos) x100
- Número de embriones transferidos
- Calidad del mejor embrión transferido, medido como el número de células o blastómeras y su fragmentación o grado embrionario (Debón et al., 2013):
  - Grado 1 (G1): blastómeras simétricas de aproximadamente igual tamaño y sin fragmentos anucleados
  - Grado 2 (G2): blastómeras de tamaño uniforme o irregular que ocupan menos del 15% del volumen del embrión con fragmentos anucleados
  - Grado 3 (G3): fragmentos anucleados que ocupan entre el 15 y el 50%
  - Grado 4 (G4): fragmentos anucleados que ocupan el 50%
- **Embarazo:** Definido como la presencia de saco gestacional con latido fetal detectado por ecografía transvaginal (TV) en la 5ª semana de gestación.
- **RNV:** Definido como parto con recién nacido vivo, los partos gemelares son considerados como un único evento.

Las pacientes fueron tratadas mediante protocolo de **Hiperestimulación Ovárica Controlada (HOC)** con la administración de 100-150 UI diarias de FSH recombinante desde el segundo día del ciclo menstrual, realizándose el primer control de la respuesta ovárica al quinto día de tratamiento, mediante determinación del nivel circulante de estradiol y la realización de una ecografía TV. El objetivo de la estimulación fue la obtención de al menos tres folículos preovulatorios (17 o más mm de diámetro medio), evitando el riesgo de hiperestimulación (desarrollo de 20 o más folículos o niveles circulantes de estradiol superiores a 3.500 pg/mL). A partir de este momento se controló la misma cada 24 o 48 horas mediante el nivel circulante de estradiol y ecografía TV, hasta el día de la inducción de la ovulación de forma individualizada. La **recuperación de ovocitos** se llevó a cabo 36-38 horas después de la administración de la hCG, en quirófano y mediante punción-aspiración TV guiada por ecografía con agujas de

calibre 17G y bajo anestesia general. Los ovocitos obtenidos fueron trasladados al laboratorio donde se procedió a la catalogación de cada uno de ellos en función de su estadio nuclear en: metafase II (MII), metafase I (MI), profase (PI), atresico (A) o zona rota (ZR). Los ovocitos A o con la ZR fueron desechados y los ovocitos inmaduros (MI y PI) fueron mantenidos en cultivo comercial (MediCult, Dinamarca) según protocolo hasta su maduración o eliminación, para ser microinyectados en caso favorable o en caso contrario ser descartados.

Para la práctica de ICSI se denudaron los ovocitos en MII mediante una técnica denominada **decumulación** o eliminación de las células del cúmulo que rodean al ovocito maduro, introduciéndolos en una solución de hialuronidasa a las 2-6 h de incubación (CO<sub>2</sub> al 5% a 37°C) y posteriormente se les **microinyectó un espermatozoide** previamente capacitado. Aproximadamente a las 16-20 horas de la microinyección fue valorada la tasa de fecundación (TF) en función de la presencia o no de dos pronúcleos. Los preembriones existentes fueron mantenidos en cultivo hasta su transferencia o criopreservación. Los embriones fueron **evaluados y seleccionados** por el embriólogo siguiendo criterios morfológicos de L. Veeck (Week LL., 1990) y/o la clasificación de ASEBIR (ASEBIR, 2007) según su velocidad de escisión y blastómero, tamaño de simetría y fragmentación dependiendo del día de transferencia, habitualmente a las 48-72 horas después de la recuperación de ovocitos, es decir, en día +2 o +3 (D+2 o D+3). La **transferencia embrionaria intrauterina** mediante catéter de Cook® fue ecoguiada. Justo antes de ello, el embriólogo pasó los embriones seleccionados a una nueva caja con medio CCM (Vitrolife®, Göteborg, Sweden).

La **prueba de embarazo** se realizó mediante determinación sérica de Hormona Gonadotropina Humana Coriónica subunidad  $\beta$  ( $\beta$ -hCG) a las 2 semanas de la transferencia de embriones. Niveles de  $\beta$ -hCG > 20 mU/mL se consideraron indicativos de embarazo bioquímico, pero el embarazo se constató como positivo por latido fetal detectado por ecografía TV en la semana 5ª de gestación. Para el soporte del cuerpo lúteo se administró progesterona natural micronizada vía vaginal hasta la semana 12 de gestación.

Los embriones de calidad no transferidos fueron criopreservados mediante **vitrificación** (normalmente en D+3, aunque también puntualmente en D+2 o D+5). Se empleó la técnica de almacenamiento cerrado *CryoTip*® con el reactivo Vitrification Freeze Kit (Vit Kit-Freeze. Catalog nº.90133. Irvine Scientific). En ciclos de ICSI que requirieron Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP) y algunos casos de blastocistos en D+5/6 se utilizó el reactivo *Vitrification Media* (KITAZATO BioPharma Co., Ltd.) en el sistema de almacenamiento abierto conocido como *CryoTop*®. Los embriones vitrificados fueron almacenados en bombonas de nitrógeno líquido (Air Liquide. GT 40) a -196°C hasta su desvitrificación.

## 4.4. Medición del éxito en el tratamiento

### 4.4.1. Cálculo de la Tasa de recuperación espermática

Determinar la **presencia de espermatozoides aptos para ICSI en la biopsia testicular**, definida como positiva cuando en las muestras obtenidas se identifica al menos un espermatozoide, independientemente de la morfología o la motilidad del mismo. La tasa de recuperación espermática (TRE) se puede expresar de las siguientes formas:

- **TRE total:** número de pacientes con éxito en la recuperación espermática de la biopsia testicular dividido por el total de pacientes de la muestra
- **TRE en la primera biopsia:** número de pacientes con éxito en la recuperación espermática de la primera biopsia testicular dividido por el total de pacientes de la muestra
- **TRE en procedimientos repetidos o el total de las biopsias:** número de pacientes con éxito en la recuperación espermática dividido por el total de biopsias realizadas

### 4.4.2. Cálculo de la Tasa de embarazo y Tasa de RNV

Determinar el **éxito en los tratamientos de ICSI** realizados con el material proveniente de la biopsia testicular, medido como embarazo y RNV. Las Tasa de embarazo (TE) y la Tasa de RNV (TRNV) se pueden expresar de las siguientes formas:

- **TE total:** número de embarazos dividido por el total de pacientes de la muestra
- **TRNV total:** número de RNV dividido por el total de pacientes de la muestra
- **TE por biopsia:** número de embarazos dividido por el total de biopsias realizadas
- **TRNV por biopsia:** número de RNV dividido por el total de biopsias realizadas
- **TE con material apto para ICSI:** número de embarazos dividido por los pacientes en los que se han recuperado espermatozoides aptos mediante biopsia testicular
- **TRNV con material apto para ICSI:** número de RNV dividido por los pacientes en los que se han recuperado espermatozoides aptos mediante biopsia testicular
- **TE en el total de ciclos ICSI:** número de embarazos dividido por el total de ciclos ICSI
- **TRNV en el total de ciclos ICSI:** número de RNV dividido por el total de ciclos ICSI

## 4.5. Análisis estadístico

En primer lugar se realizó un **análisis descriptivo univariante** mediante software *SPSS®* para Windows Versión 21, donde se detallan las características medidas en la población obteniendo las frecuencias de las variables analizadas. Para ello se separaron a los pacientes en dos grupos según su diagnóstico clínico:

- **GRUPO 0** azoospermicos
- **GRUPO 1** algún espermatozoide en el eyaculado, incluyendo a los pacientes con el diagnóstico clínico de OAT y criptozoospermia.

El siguiente paso fue llevar a cabo un **análisis bivariante** para estudiar la posible relación de dependencia entre dos variables y determinar así los posibles factores pronósticos, este paso representa una primera aproximación en la identificación de “factores predictores” o relaciones causales entre las variables recogidas y los tres objetivos finales: presencia/ausencia de espermatozoides aptos para ICSI en la biopsia testicular, embarazo y RNV. Se utilizaron contrastes paramétricos, o no paramétricos, en función de la naturaleza de las propias variables. En variables continuas se realizó la comparación de medias y se utilizó la prueba t de Student-Fisher, aplicándose la prueba no paramétrica correspondiente (U de Mann-Whitney) en caso de no cumplirse el principio de normalidad. Cuando la variable fue cualitativa, se realizó la comparación de proporciones y se utilizó la prueba  $\chi^2$  de Pearson. En todos los cálculos se aceptó como nivel de significación un valor de  $p < 0,05$ .

Posteriormente se realizó un **análisis multivariante** para establecer la relación conjunta entre las variables predictoras y la probabilidad de obtener la variable respuesta. Este estudio se llevó a cabo para el **Grupo 0** (pacientes con diagnóstico clínico de azoospermia). Se utilizaron técnicas de análisis multivariante de dependencia, como el análisis de Regresión Logística. Este análisis nos permitió modelizar la relación conjunta entre las variables predictoras y la variable respuesta objeto de estudio, presencia de espermatozoides aptos para ICSI en la biopsia testicular, embarazo y RNV por separado.

### 4.5.1. Inclusión de las variables en el modelo

Antes de iniciar el proceso de modelización, las variables han de definirse de forma adecuada. Hay dos tipos de variables de las que puede depender la función de riesgo, las variables continuas (variables cuantitativas) y los factores (variables discretas nominales y ordinales):

- **Inclusión de las variables:** Una variable continua puede ser introducida como tal en el modelo de regresión logístico, sin necesidad de recodificación. Aparecerá en la parte lineal del modelo con su correspondiente coeficiente  $\beta$ .
- **Inclusión de los factores:** Si la variable a introducir es un factor con dos o más niveles (categorías) será necesario definir variables *dummy*, también conocidas como variables

ficticias o indicadoras. Son variables que toman unicamente el valor cero y uno, de forma que su combinación lineal expresa todos los niveles de la variable original. Si la variable a introducir tiene a niveles se necesitarán  $a - 1$  variables indicadoras  $X_2, X_3, \dots, X_a$ , que toman los valores que muestra la siguiente tabla, siendo así el primer nivel de la variable el nivel de referencia. Las  $a - 1$  variables explicativas se introducirán en la parte lineal de modelo de riesgos proporcionales con los correspondientes coeficientes:  $\beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \dots + \beta_a X_a$ .

		$X_2$	$X_3$	...	$X_a$
Niveles	1	0	0	...	0
	2	1	0	...	0
	3	0	1	...	0
	...	...	...	...	...
	$a$	0	0	...	1

Figura 2: Creación de variables indicadoras o *dummy*

La estrategia seguida en la selección del modelo es la que sugiere Collett (Collett, 2003) ya que las rutinas automáticas no siempre producen el modelo más adecuado. Mediante este proceso seleccionaremos qué variables explicativas entran en el modelo a través de un proceso sistemático de **introducción y eliminación de variables** o regresión por pasos (*stepwise*) comparándolos en cada paso con los dos modelos anidados obtenidos. En la comparación de los dos modelos se ha utilizado el estadístico  $-2 \log L(\beta^*)$  (-2 veces el Logaritmo Neperiano de la función de Verosimilitud  $L$ ). La **función de verosimilitud** resume la información que los datos contienen acerca de los parámetros desconocidos en un modelo, por tanto, un estadístico resumen es el valor de la función de verosimilitud cuando el valor de los parámetros estimados es sustituido. Así el modelo que tenga el mayor valor de  $L(\beta^*)$  o equivalentemente el menor valor de  $-2 \log L(\beta^*)$  será el que mejor se ajuste a los datos sobre la misma muestra.

Por lo tanto, cuanto más pequeño sea el estadístico  $-2 \log L$  (-2 veces el Logaritmo Neperiano de la Verosimilitud  $L$ ), es decir, cuanto más grande sea el valor de la Verosimilitud  $L$ , mejor se ajustará el modelo. Si tenemos un *Modelo1*, formado por las variables  $X_1, X_2, \dots, X_p$ , y otro *Modelo2* formado por  $X_1, X_2, \dots, X_p, X_{p+1}, \dots, X_{p+q}$ , se dice que el *Modelo1* está anidado dentro del *Modelo2*, y además se verifica que:

$$\begin{aligned} L(\text{Modelo1}) &\leq L(\text{Modelo2}) \\ \log L(\text{Modelo1}) &\leq \log L(\text{Modelo2}) \\ -2 \log L(\text{Modelo1}) &\leq -2 \log L(\text{Modelo2}) \end{aligned}$$

A medida que se van añadiendo variables, el  $-2 \log L$  va decreciendo. En contraste, en un *Modelo1* con  $p$  variables, anidado dentro de un *Modelo2* con  $p+q$  variables, es:

$$H_0: \beta_{p+1} = \beta_{p+2} = \dots = \beta_{p+q} = 0$$

A través del estadístico diferencia de  $-2 \log L$ , ya que:  $(-2 \log L(\text{Modelo1})) - (-2 \log L(\text{Modelo2}))$  sigue una distribución  $\chi^2$  con  $q$  grados de libertad. Por lo que, grandes diferencias (más allá de lo que pudiera explicar el azar  $p$  valor  $<0,05$  o bien  $p$  valor  $<0,10$ ) entre los valores de -

$2\text{LogL}(\text{Modelo1})$  y  $-2\text{LogL}(\text{Modelo2})$ , indicará que las variables explicativas  $X_{p+1}, \dots, X_{p+q}$  sí mejoran significativamente el modelo.

En particular, consideraremos un Modelo -1 con  $p$  variables explicativas,  $X_1, \dots, X_p$ , y un Modelo -2 con  $X_1, \dots, X_p, X_{p+1}, \dots, X_{p+q}$  variables, es decir, el Modelo-1 está anidado en el Modelo-2. Se plantea el siguiente contraste para decidir si las  $q$  variables extras del Modelo-2 mejoran significativamente el modelo. La hipótesis nula  $H_0: \beta_{p+1} = \beta_{p+2} = \dots = \beta_{p+q} = 0$ , se contrasta con el estadístico diferencia de  $-2 \log L(\beta^*)$ , cumpliéndose que  $(-2 \log L(\beta^*) (\text{Modelo-1})) - (-2 \log L(\text{Modelo-2})) \approx \chi_q^2$ . Grandes diferencias o valores del estadístico para un nivel de significación del 5%, ( $p$  valor  $< 0,05$ ), permitirán rechazar la hipótesis nula y elegir el Modelo-2 frente al Modelo-1.

Otros test empleados para seleccionar el modelo más adecuado son el **Test de Wald** y el **Test de  $R^2$  de Cox y Snell**. El test de Wald se emplea para contrastar la hipótesis nula  $H_0: \beta^* = \beta_0$  cumpliéndose que el siguiente estadístico es de distribución normal tipificada:

$$\frac{\hat{\beta} - \beta_0}{e.s(\hat{\beta})} \sim N(0, 1)$$

$$\frac{(\hat{\beta} - \beta_0)^2}{\text{var}(\hat{\beta})} \sim \chi_1^2$$

Figura 3:  $H_0$  en el test de Wald, extraído de Collett (Collett, 2003)

Una vez realizada esta modelización se obtiene el modelo logístico donde están recogidos los coeficientes estimados correspondientes a las variables seleccionadas, los correspondientes errores estándar, el estadístico de Wald con su  $p$  valor asociado, el valor estimado de  $\exp(\beta^*)$  y un intervalo de confianza (IC) al 95%.

#### 4.5.2. Regresión Logística

Los modelos de Regresión Logística permiten estudiar la dependencia lineal de una variable respuesta con dos categorías (dicotómica) respecto a otras variables explicativas (categóricas o cuantitativas) (Harrell, 2001). Representaremos las dos posibles respuestas de la variable respuesta como 0 y 1. Llamaremos  $Y$  a la variable dependiente, que refleja la ocurrencia o no del suceso. Puesto que  $Y$  es dicotómica, admitamos que puede asumir los dos valores siguientes:

$$Y = \begin{cases} 1 & \text{si el hecho ocurre} \\ 0 & \text{si el hecho no ocurre} \end{cases}$$

Un proceso binomial está caracterizado por la probabilidad de éxito, representada por  $p$  (es el único parámetro de su función de probabilidad), la probabilidad de fracaso es por

tanto  $1 - p$  ya que, evidentemente, ambas probabilidades deben sumar 1. En ocasiones, se usa el cociente:

$$odds = \frac{p}{1 - p}$$

denominado *odds*, y que indica cuánto más probable es el éxito que el fracaso. Obviamente entre la probabilidad del suceso y el *odds* correspondiente hay una clara relación directa. Si  $p = 0$ , *odds* también es nulo; pero en la medida que  $p$  tiende a la unidad, *odds* tiende a infinito. En los modelos de Regresión Logística se pretende estudiar si la probabilidad de éxito  $p$  de una variable de este tipo depende, o no, de otra u otras variables.

#### 4.5.2.1. Modelo de Regresión Logística simple

Para la situación en que se tiene una sola variable explicativa, podría considerarse el modelo siguiente:

$$p = \alpha_0 + \alpha_1 X$$

Siendo  $p$  la probabilidad de éxito y  $X$  la variable explicativa (que supondremos cuantitativa). El hecho de que el valor de  $p$  deba estar necesariamente entre 0 y 1 (puesto que es una probabilidad) nos supone el primer problema, ya que si la variable explicativa puede tomar valores en un rango amplio nos va a ser difícil determinar los coeficientes del modelo ( $\alpha_0, \alpha_1$ ) de forma que  $p$  no salga del rango (0,1).

Por este motivo no se modeliza directamente  $p$ , sino  $\frac{p}{1-p}$  (*odds*), y como este cociente tiene el problema añadido de estar acotado teniendo que ser necesariamente mayor que 0, por comodidad y para trabajar con toda la recta real modelizaremos  $\log\left(\frac{p}{1-p}\right)$ , que puede tomar cualquier valor de la recta real. Así, el modelo de regresión sería de la forma:

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \alpha_0 + \alpha_1 X$$

que es equivalente a la función de distribución logística: así,  $\exp(\alpha_0)$  representaría el valor del *odds* cuando la variable explicativa toma el valor 0, más probable es el éxito que el fracaso. Por lo que  $\exp(\alpha_1)$  representa el OR por unidad de incremento de la variable explicativa  $X$ . La estimación de los coeficientes, aunque existen otros métodos, se suele realizar por el más extendido que es el de máxima verosimilitud, que consiste en maximizar la función de verosimilitud de la muestra. Cálculos que son realizados por los paquetes de software estadísticos como R® o SPSS® como veremos más adelante.



#### 4.5.2.2. Modelo de Regresión Logística múltiple

Es una generalización del Modelo Simple considerando en esta ocasión como variables explicativas las variables  $X_1, X_2, \dots, X_k$

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \alpha_0 + \alpha_1 X_1 + \alpha_2 X_2 + \dots + \alpha_k X_k$$

La interpretación de los coeficientes es también una generalización, es decir,  $e^{\alpha_0}$  es el *odds* cuando todas las  $X_i=0$ ; y  $e^{\alpha}$  es el OR por el aumento de una unidad en la variable  $X_i$  manteniendo constantes las otras. Cuando no tiene sentido físico  $X_i=0$ ,  $e^{\alpha}$  se interpreta como el *odds basal*, es decir, el *odds* que no depende de las variables independientes. Los coeficientes se estiman y los contrastes de hipótesis se realizan del mismo modo que en el modelo simple, aunque con el modelo múltiple (igual que en regresión lineal) se pueden hacer contrastes no sólo sobre cada coeficiente, sino también sobre el modelo completo o para comparar modelos.

#### 4.5.3. Estrategia empleada en la selección del modelo multivariante

La estrategia seguida consiste en los siguientes pasos que se explican detalladamente en este apartado (Collett, 2003) y se repetirán de igual forma en cada modelo predictor para la medición del éxito con los tres objetivos finales por separado: recuperación espermática, embarazo y RNV.

**PASO 1:** Ajustar todos los modelos que contienen una única variable. Los valores de  $-2\text{LogL}(\beta^*)$  para todos estos modelos se comparan uno a uno con el modelo nulo, con el fin de determinar qué variables reducen significativamente el valor estadístico.

**PASO 2:** Las variables que parecen relevantes en el PASO 1 se ajustan ahora todas juntas. Observamos que en presencia de ciertas variables, otras pueden dejar de ser importantes. Consecuentemente, aquellas variables que no incrementen significativamente el valor de  $-2\text{LogL}(\beta^*)$  cuando son omitidas por el modelo pueden ser descartadas. Calcularemos, por tanto el valor de  $-2\text{LogL}(\beta^*)$  cada vez que una variable es eliminada del modelo, y sólo aquellas que incrementan de una forma significativa el valor de  $-2\text{LogL}(\beta^*)$  serán retenidas en el modelo. Una vez que la variable ha sido eliminada del modelo, el efecto de eliminar cada una de las restantes debe ser examinado de nuevo, ya que puede ocurrir que estas variables sean significativas respecto al nulo pero al incorporarse otras dejen de serlo, esto se da cuando las variables están correlacionadas entre sí. Finalmente, al 5% de significatividad vamos descartando una a una las variables que tienen mayor  $p$  valor y llegamos al modelo.

**PASO 3:** Las variables que fueron descartadas en el PASO 1 son añadidas una a una al modelo obtenido en el PASO 2 puesto que pueden ser ahora significativas en presencia de las

variables ya confirmadas. Aquella que reduzca significativamente el valor de  $-2\text{LogL}(\beta^*)$  será retenida en el modelo.

**PASO 4:** Una última comprobación será asegurarnos de que ninguna variable podría ser omitida al no incrementar significativamente el valor de  $-2\text{LogL}(\beta^*)$  y del mismo modo, ninguna variable previamente no incluida reduce significativamente el valor de  $-2\text{LogL}(\beta^*)$  y debería estar en el modelo.

Para la elaboración y análisis de estos modelos se utilizó el programa estadístico R® y sus aplicaciones Survival, Hmisc, Dsign y rms (R Core Team, 2018). Para validar y comparar los resultados obtenidos con el programa estadístico R® también utilizamos SPSS® para Windows Versión 21.

#### 4.5.4. Puntuaciones de riesgo

Las puntuaciones de riesgo se utilizan para analizar los resultados obtenidos de forma simplificada. Tras codificar numéricamente las categorías de las variables se obtienen los coeficientes de los diferentes modelos. Posteriormente se calculan unas puntuaciones para cada categoría con el fin de establecer grupos de riesgo. La fórmula utilizada para calcular dicha puntuación es la siguiente:  $(\text{Code} * \text{Coeficiente}) / (\text{Min. Coeficiente Estimado})$ .

A partir del modelo multivariante obtenido se han calculado unas puntuaciones que se asignan según el grupo al que pertenece el paciente respecto a las variables incluidas en el modelo. La puntuación total que puede obtener un paciente oscila en el rango que va desde 0 (mejor pronóstico) hasta xx (peor pronóstico). El objetivo de estas puntuaciones es el de definir grupos de riesgo, por ejemplo: grupo de riesgo bajo, medio o alto, y la probabilidad asignada a cada grupo de recuperación espermática, embarazo o RNV. Se evalúa la capacidad de discriminación de esta puntuación calculada, de modo que los pacientes con mayores probabilidades obtengan la mayor puntuación, a través del mismo procedimiento expuesto anteriormente.

#### 4.5.5. Validación interna de los modelos matemáticos

Una vez ajustado un modelo a un conjunto de datos observados, es necesario evaluar dicho ajuste, es decir, si este modelo obtenido es adecuado a los datos que tenemos. En la validación interna del modelo o *score* debemos valorar la capacidad predictiva de los modelos generados utilizando dos procedimientos:

- **Calibración del modelo:** comparando la probabilidad predicha con la observada. Mediante “*calibration plots*”. Esta técnica mide a través de un **diagnóstico gráfico o**

**bootstrap** (Harrell, Lee y Mark, 1996) (Mc Leron et al., 2016) en que se representa la probabilidad ajustada (obtenida mediante el modelo logístico con el uso de predictores) de tener recuperación espermática positiva en la biopsia testicular/embarazo/RNV, frente a la proporción real (observada) de pacientes. En la figura de esta representación, la línea punteada en cada una de las gráficas, indica la representación de un modelo ideal, en el que las predicciones coinciden exactamente con los resultados observados en caso de una perfecta calibración. Nuestro modelo estará representado en la línea continua correspondientes a las predicciones calculadas con el uso del modelo para submuestras de 40. También puede evaluarse mediante el **test de Hosmer-Lemeshow**.

- **Discriminación:** Consiste en la habilidad del modelo para ordenar a los pacientes según su riesgo. Una herramienta para calcular esta medida es el **área bajo la curva (AUC) ROC** (*Receiver Operating Characteristic*) o su versión no paramétrica, **el índice de concordancia** (Harrell, Califf y Pryor, 1982). En ambos casos las medidas oscilan en un rango entre 0,5 (discriminación aleatoria) a 1,0 (perfecta discriminación). Este área representa la probabilidad de que cuando dos pacientes son aleatoriamente seleccionados, el paciente con el peor pronóstico (dado por la puntuación obtenida) no obtenga recuperación espermática en la biopsia testicular, embarazo o RNV.

#### 4.5.6. Selección de puntos de corte para variables continuas

En caso de que las variables detectas y confirmadas estadísticamente para ser predictoras sean continuas, en el modelo logístico podríamos trabajar con ellas de esta forma, pero una vez determinado el modelo para definir grupos de riesgo y asignar una puntuación a cada nivel posible de cada variable es necesario agrupar, es decir, categorizar las variables marcando niveles. Existen diferentes formas de llevarlo a cabo:

- Aplicando los **niveles de normalidad** que se utilizan en la práctica clínica
- **Puntos de corte** utilizados en la **literatura médica**
- Estudio pormenorizado de nuestra base de datos mediante frecuencia en los valores, **curvas ROC y su AUC o estadístico “c”**, éste refleja la capacidad del modelo para distinguir aquellos pacientes que conseguirán el objetivo o no dentro de un tiempo especificado (Coppus et al., 2009) (Pencina y D'Agostino, 2004).

Desarrollamos este último punto mediante la **técnica de cut-off (Anexo 3)** que nos permite decidir el punto de corte óptimo de las variables continuas, cuándo se consideran niveles normales y cuándo no, y por tanto pueden determinar un diagnóstico diferente (Lopez-Ratón et al., 2014) (R Core Team, 2018). Se lleva a cabo de forma individual para cada objetivo final (recuperación espermática, embarazo y RNV) para las siguientes variables: edad del varón, FSH, LH, pH seminal, número de muestras y número de incisiones en la biopsia testicular; edad, AMH y FSH de la mujer, recuento folicular, ovocitos recuperados, ovocitos

microinyectados, ovocitos fecundados, embriones transferidos, células, TF y grado embrionario.

#### 4.5.7. Análisis no paramétrico

Calcularemos la tasa acumulada para los objetivos finales embarazo y RNV para el total de los pacientes, así como las tasas acumuladas reales o observadas y esperadas en los pacientes del Grupo 0 (azoospermia).

Las **TE y TRNV acumuladas para el total de pacientes** se calculan teniendo en cuenta los embarazos observados en el total de 6 ciclos ICSI, dividido entre el número total de parejas que fueron sometidas a ciclos ICSI (Vloeberghs et al., 2015).

Para el cálculo de las **tasas acumuladas reales** u observadas **y esperadas** de embarazo y RNV las técnicas empleadas han sido las conocidas como Análisis de Supervivencia, se utilizan para analizar los datos en los que la variable de interés es el tiempo que transcurre desde un instante inicial bien definido, hasta la ocurrencia de un determinado suceso o instante final (Collett, 2003).

El objetivo principal será estudiar la distribución de este tiempo y determinar qué variables influyen sobre el mismo. En nuestro caso el tiempo hasta lograr un embarazo o RNV se denota como  $T$ , es lo que corresponde con el *tiempo de supervivencia*. Esta variable aleatoria asociado con este tiempo, tendrá una distribución de probabilidad con la correspondiente subyacente función de densidad de probabilidad  $f(t)$ . La función de distribución de  $T$ , vendrá dada por:

$$F(t) = P(T < t),$$

y representa la probabilidad de que el tiempo hasta el parto sea menor que un valor dado  $t$ . La función de supervivencia se define como la complementaria, es decir:

$$S^*(t) = P(T \geq t) = 1 - F(t),$$

representa la probabilidad de que una pareja exceda su tiempo hasta lograr embarazo o RNV desde el inicio del tratamiento hasta un tiempo más allá (posterior) del  $t$ . La función  $S(t)$  puede estimarse utilizando Kaplan-Meier (Kaplan y Meier, 1958) y obtendremos a partir de esta estimación la de la función de distribución buscada, es decir:

$$F(t) = 1 - S^*(t)$$

Por lo tanto, en el caso del paciente con azoospermia en el que se lleva a cabo una biopsia testicular este punto constituye el instante inicial, definido por  $t_0 = 0$ . El instante final (definido por  $T$ ) es el instante en el que se produce un embarazo un parto con RNV tras realizar ICSI a

su pareja (evento de interés). El tiempo transcurrido entre estos dos puntos constituye el *tiempo de supervivencia* del paciente, que denotaremos de aquí en adelante como tiempo hasta conseguir éxito en el tratamiento: embarazo o RNV.

Supongamos que hay  $n$  individuos con tiempos observados hasta el evento de interés  $t_1; t_2; \dots; t_n$ . Algunas de estas observaciones serán censuradas por la derecha, y puede haber más de un paciente con el mismo tiempo observado. Consideramos entonces que entre los  $n$  individuos existen  $r$  tiempos diferentes observados hasta el evento estudiado ( $r \leq n$ ). Después de ordenar estos tiempos en orden ascendente, el  $j$ -ésimo tiempo será denotado por  $t_{(j)}$  para  $j = 1; 2; \dots; r$  y por tanto los  $r$  tiempos ordenados son  $t_{(1)} < t_{(2)} < \dots < t_{(r)}$ . El número de individuos que están libres del evento y justo antes del instante  $t_{(j)}$ , incluyendo aquellos individuos que tendrán el evento justo en ese instante se denotará por  $n_j$ , con  $j = 1; 2; \dots; r$  y  $d_j$  denotará el número de individuos que tienen el evento en ese instante.

Consideramos que los tiempos en los individuos ocurren independientemente unos de otros. Entonces, la función de supervivencia o probabilidad de que no ocurra el evento en cualquier instante de tiempo  $t$  en el  $k$ -ésimo intervalo construido: de  $t_{(k)}$  a  $t_{(k+1)}$  con  $k = 1; 2; \dots; r$  será la probabilidad estimada de no sufrir el evento más allá del instante  $t_{(k)}$ . Esta probabilidad es exactamente la de no tener el evento durante el intervalo  $t_{(k)}$  a  $t_{(k+1)}$  y todos los intervalos precedentes, esto lleva a la estimación de Kaplan-Meier de la función de la probabilidad de que no ocurra el evento dada por la siguiente expresión para  $t_{(k)} \leq t < t_{(k+1)}$ ;  $k = 1; 2; \dots; r$  con  $S(t) = 1$  para  $t < t_{(1)}$  (Collett, 2003):

$$\hat{S}(t) = \prod_{j=1}^k \left( \frac{n_j - d_j}{n_j} \right)$$

Con ello definimos las tasas acumuladas reales o observadas y esperadas tanto para embarazo como RNV, junto con representación gráfica de las mismas:

- **Tasa Acumulada Real u observada (TAR) de embarazo y RNV**, número observado de eventos durante un pre-determinado número de ciclos ICSI dividido por el número total de parejas (casos) que han sido sometidos a ICSI.
- **Tasa Acumulada Esperada (TAE) de embarazo y RNV**, utilizando el método de Kaplan-Meier con IC 95%, asumimos que pacientes que no volvieron al tratamiento (casos censurados) tienen la misma oportunidad de alcanzar un embarazo o RNV sobre un número específico de ciclos ICSI que aquellos que sí continuaron su tratamiento (Vloeberghs et al., 2015).

#### 4.5.8. Resumen del análisis estadístico empleado

A continuación se resume la estrategia general para el análisis estadístico empleado:

1. Realizar un análisis descriptivo de la serie.
2. Cálculo de las tasas de recuperación espermática (TRE), tasa de embarazo (TE) y tasa de recién nacido vivo (TRNV).
3. Obtener las variables que influyen significativamente en la probabilidad de recuperación espermática, embarazo y RNV como objetivos finales por separado.
4. Explorar la relación conjunta entre las variables predictoras y las variables resultado (recuperación espermática, embarazo y RNV) mediante análisis de Regresión Logística.
5. Establecer un proceso de modelización matemática para determinar qué variables explicativas entran en cada modelo multivariante.
6. En el caso de las variables continuas incluidas en los modelos estimar los puntos de corte óptimos mediante técnica de *cut-off*.
7. Obtenemos una puntuación o *score* para la probabilidad de recuperación espermática, embarazo y RNV a partir de los modelos matemáticos obtenidos con el fin de establecer grupos o puntuaciones de riesgo.
8. Establecemos una validación interna de los modelos desarrollados mediante calibración y discriminación de cada uno.
9. Realizamos un análisis no paramétrico para el cálculo de las tasas acumuladas de embarazo y RNV.

## 5. Resultados

Se llevó a cabo una técnica quirúrgica de recuperación espermática por parte del Servicio de Urología del HUP la Fe (2001-2015) en 969 pacientes varones. Cumplieron los **criterios de inclusión** para este estudio **un total de 389 pacientes**.

### 5.1. Análisis descriptivo

Partimos de un total de 389 parejas, de ellas **347 pertenecen al Grupo 0** (azoospermia) y **77 al Grupo 1** (OAT o criptoospermia). En negrita se destacan las variables cuyo *p* valor muestra diferencias estadísticamente significativas entre Grupos 0 y 1 ( $p < 0,05$ ) en cada tabla.

#### 5.1.1. Antecedentes personales y exploración física

En este apartado se han analizado las variables en ambos Grupos que incluyen los antecedentes personales del varón (Tabla 3), consumo de tóxicos (Tabla 4), enfermedades sistémicas del varón (Tabla 5), patología urológica (Tabla 6), exploración física del varón (Tabla 7), patología sistémica y ginecológica de la mujer (Tabla 8).

Antecedentes personales del varón	GRUPO 0 n(%)±DE	GRUPO 1 n(%)±DE	Total n(%)±DE	<i>p</i> valor
Edad media (±DE)	35,9 (±5,5)	35,8 (±4,7)	35,96 (±5,04)	0,75
Tipo Infertilidad n(%)				
1º	302 (81,4)	69 (18,6)	371 (95,4)	0,79
2º	11 (78,6)	3 (21,4)	14 (3,6)	
Tiempo infertilidad (años, media (±DE))	3,7 (±2,5)	3,5 (±1,7)	3,7 (±2,4)	0,33
Biopsia testicular previa				0,54
NO	270 (81)	63 (18,9)	333 (89)	
SI, con espermatozoides	30 (81)	7 (18,9)	37 (10)	
SI, sin espermatozoides	3 (75)	1 (25)	4 (1)	

Tabla 3: Análisis descriptivo por grupos de los antecedentes personales del varón

Destaca en el consumo de tóxicos que la mayoría de pacientes fumadores pertenecen al Grupo 0 de pacientes azoospermicos de forma estadísticamente significativa (Tabla 4).

Tóxicos	GRUPO 0 n (%)	GRUPO 1 n (%)	Total n (%)	<i>p</i> valor
Alcohol	66 (79,5)	17 (20,4)	83 (21,3)	0,78
Consumo de bajo riesgo	57 (79,2)	15 (20,8)	72 (18,5)	
Consumo peligroso	6 (75)	2 (25)	8 (2,1)	
Consumo de alto riesgo	3 (100)	0	3 (0,8)	
No consumo alcohol	234 (81,2)	54 (18,8)	288 (74)	
Drogas	15 (93,7)	1 (6,2)	16 (4,2)	0,58
Cannabis	10 (90,9)	1 (9,1)	11 (2,8)	
Cocaína	3 (100)	0	3 (0,8)	
ADVP	2 (100)	0	2 (0,5)	
No consumo drogas	292 (80,4)	71 (19,6)	363 (93,3)	
Tabaquismo	137 (76,5)	42 (23,5)	179 (46)	0,02
No consumo tabaco	177 (85,5)	30 (14,5)	207 (53,2)	

Tabla 4: Análisis descriptivo por grupos del consumo de tóxicos en el varón

Enfermedades sistémicas	GRUPO 0 n (%)	GRUPO 1 n (%)	Total n (%)	p valor
DM	7 (70)	3 (30)	10 (2,7)	0,64
IRC	0	0	0	
Hepatopatía	2 (100)	0	2 (0,5)	
Obesidad	25 (83,3)	5 (16,7)	30 (8)	
Neoplasias	14 (100)	0	14 (3,6)	
ECV	2 (50)	2 (50)	4 (1,1)	
EII	1 (100)	0	1 (0,3)	
Virus Hepatitis B-C	5 (83,3)	1 (16,7)	6 (1,6)	
LM	4 (100)	0	4 (1,1)	
Malformaciones urinarias	4 (100)	0	4 (1,1)	
Tratamiento con QT	12 (85,7)	2 (14,2)	14 (3,6)	
Tratamiento con RT	9 (90)	1 (10)	10 (2,6)	
No patología sistémica	248 (80,3)	61 (19,7)	309 (79,4)	

Tabla 5: Análisis descriptivo por grupos de las enfermedades sistémicas del varón

Patología urológica	GRUPO 0 n (%)	GRUPO 1 n (%)	Total	p valor
Tumor testicular intervenido	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (0,8)	0,47
No tumor testicular	302 (81)	71 (19)	373 (99,2)	
Criptorquidia	45 (83,3)	9 (16,6)	54 (13,8)	0,25
Unilateral	34 (79,1)	9 (20,9)	43 (11)	
Bilateral	11 (100)	0	11 (2,8)	
No criptorquidia	259 (80,4)	63 (19,6)	322 (85,6)	
Torsión testicular	1 (50)	1 (50)	2 (0,5)	0,34
No torsión	302 (81)	71 (19)	373 (99,5)	
Orquitis urliana en la infancia	35 (83,3)	7 (16,7)	42 (10,7)	0,83
No orquitis urliana	271 (80,7)	65 (19,3)	336 (86,3)	
Infecciones urinarias	21 (6,6)	4 (5,6)	25 (6,4)	0,79
No infecciones urinarias	281 (80,5)	68 (19,5)	349 (93,3)	
Alteraciones de la erección	14 (73,3)	5 (26,3)	19 (4,9)	0,38
No alt. erección	288 (81,1)	67 (18,9)	355 (94)	
Traumatismo testicular	12 (75)	4 (25)	16 (4,2)	0,51
No traumatismo	294 (81,2)	68 (18,8)	362 (95,8)	
Hipogonadismo	20 (80)	5 (20)	25 (6,4)	0,99
1º	17 (80,9)	3 (19)	21 (5,38)	
2º	2 (50)	2 (50)	4 (1,02)	
No hipogonadismo	282 (80,8)	67 (19,2)	349 (93,3)	
Hernia inguinal intervenida	15 (78,9)	4 (21,1)	19 (4,9)	0,76
No hernia inguinal intervenida	289 (81)	68 (19)	357 (94,9)	

Tabla 6: Análisis descriptivo por grupos de la patología urológica del varón

Destaca en la exploración física del varón que la mayoría de pacientes con tamaño testicular pequeño o atrófico pertenecen al Grupo 0 de pacientes azoospermicos de forma estadísticamente significativa (Tabla 7).

Exploración física	GRUPO 0 n (%)	GRUPO 1 n (%)	Total n (%)	p valor
Varicocele	39 (75)	13 (25)	52 (13,4)	0,11
G I	11 (91,7)	1 (8,3)	12 (3,1)	
G II	23 (74,2)	8 (25,8)	31 (8)	
G III	5 (55,6)	4 (44,4)	9 (2,3)	
No varicocele	260 (82,3)	56 (17,7)	316 (85,9)	
Tamaño testicular				0,00
Normal	173 (75,9)	55 (24,1)	228 (61,8)	
Pequeño (<4,5 cm)	117 (90)	13 (10)	130 (35,2)	
Atrófico/ausente	10 (90,9)	1 (9,1)	11 (3)	

Tabla 7: Análisis descriptivo por grupos de la exploración física del varón



Respecto a las mujeres del estudio la edad media al inicio del TRA fue de 31,7 ( $\pm 3,6$ ) años. Se observa algún tipo de patología sistémica en 69 de las 389 pacientes (17,7%). En total 319 (82%) mujeres no tenían antecedentes personales de interés. Un 42% de las pacientes tenían alguna patología ginecológica relevante, siendo la más frecuente el SOP en un 20,8% de las pacientes (Tabla 8):

Patología sistémica mujer	n (%)	Patología ginecológica	n (%)
<b>Obesidad</b>	22 (5,7)	<b>SOP</b>	81 (20,8)
<b>DM</b>	8 (2,1)	<b>Factores uterinos</b>	30 (7,7)
<b>Alteración endocrina</b>	29 (7,5)	<b>Obstrucción tubárica</b>	25 (6,4)
<b>Neoplasias</b>	4 (1)	<b>Endometriosis</b>	20 (5,1)
<b>ECV</b>	2 (0,5)	<b>Insuficiencia ovárica</b>	8 (2,1)
<b>Otras</b>	4 (1)	<b>TOTAL</b>	164 (42)
<b>TOTAL</b>	69 (17,7)		

Tabla 8: Análisis descriptivo de la patología sistémica y ginecológica de la mujer

### 5.1.2. Análisis hormonal

En el estudio hormonal del varón destaca que la media de FSH es significativamente mayor en el Grupo 0 de pacientes azoospermicos sin encontrar diferencias en el resto de parámetros estudiados (Tabla 9).

Perfil hormonal del varón	GRUPO 0 n (%) Media( $\pm$ DE)/Rango	GRUPO 1 n (%) Media( $\pm$ DE)/Rango	Total (media)	$\pm$ DE	Rango	p valor
<b>Testosterona</b>	4,7 ( $\pm 2,1$ )/ 1-14	4,6 ( $\pm 1,2$ )/ 2-7,45	4,7 ng/mL	1,9	1,05-14	0,61
<b>FSH</b>	15,4 ( $\pm 9,4$ )/1,6-58	11,4 ( $\pm 9,4$ )/1,7-41	14,7 mU/L	10	1,6-58	<b>0,00</b>
<b>LH</b>	7,3 ( $\pm 2,8$ )/1-17,9	6,8 ( $\pm 2,8$ )/1,6-17	7,2 mU/L	3,6	0,7-17,9	0,51
<b>PRL</b>	12,3 ( $\pm 7$ )/2,1-34,5	12 ( $\pm 7$ )/4,7-76,7	12,3 ng/mL	7,5	2,1-76,7	0,24

Tabla 9: Análisis descriptivo por grupos del perfil hormonal del varón

El perfil hormonal de las mujeres del estudio se recoge en la siguiente tabla (Tabla 10):

Perfil hormonal de la mujer	Media	$\pm$ DE	Rango
<b>FSH</b>	9,05 mU/mL	7,2	1,8-54
<b>AMH</b>	23,2 pM	18,2	0,1-81

Tabla 10: Análisis descriptivo del perfil hormonal de la mujer

### 5.1.3. Espermograma y diagnóstico clínico

Tras realizar espermograma diagnóstico clasificamos a los pacientes según su diagnóstico clínico en ANO un 81,5%, OAT en 10,8% y criptozoospermia en 7,7% (Tabla 11).

Espermograma diagnóstico	Resultado
Volumen (mL) (media $\pm$ DE)	2,86 ( $\pm$ 1,6)
pH (media $\pm$ DE)	7,9 ( $\pm$ 1,3)
Recuento espermático (n,%)	
Azoospermia	317 (81,5)
Algún espermatozoide	72 (18,5)
Motilidad + (n,%)	25 (6,4)
Espermatozoides tras centrifugado (n,%)	23 (5,9)
Motilidad + tras centrifugado (n,%)	32 (8,2)
Diagnóstico clínico	
ANO	317 (81,5)
OAT	42 (10,8)
Criptozoospermia	30 (7,7)

Tabla 11: Análisis descriptivo del espermograma diagnóstico para el total de pacientes

### 5.1.4. Estudio genético

Se identificaron un total de 5 (1,2%) pacientes con **SK**, todos ellos con cariotipo tipo 47XXY y pertenecientes al Grupo 0. Respecto a los pacientes con SK la edad media en el momento de la biopsia fue de 38,4 años. La media de FSH fue de 22,6 mU/mL (rango de 26,6 a 35,9 mU/mL) y la media de testosterona de 2,52 ng/mL (rango de 1,3 a 3,1 ng/mL). Todos ellos presentaban de forma característica testículos pequeños o atróficos. Se llevó a cabo micro-TESE en la mayoría de los pacientes con una TRE de 40% (se obtuvo espermatozoides en dos de los cinco pacientes), pero solo en uno se llevó a cabo ICSI con DGP sin conseguir embarazo (Paciente 2). El resultado de AP fue en su mayoría SCO. Las características clínicas de los mismos y el resultado de su tratamiento se detallan a continuación (Tabla 12):

SK	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Cariotipo	47XXY	47XXY	47XXY	47XXY	47XXY
Edad	38	45	40	33	36
FSH (mU/mL)	-	27,8	35,9	26,6	31,3
Testosterona (ng/mL)	-	3,01	3,1	2,7	1,9
TST	-	NO	NO	NO	SI
Estímulo hormonal	NO	NO	NO	SI	SI
Volumen testicular	Atrofia bilateral	TD atrófico TI pequeño	Atrofia bilateral	Pequeños	Atrofia bilateral
Tipo Biopsia	TESE	m-TESE	m-TESE	m-TESE	m-TESE
AP	-	SCO	SCO	HS+Atrofia	SCO
Recuperación espermática	NO	SI	SI	NO	NO
Criotubos	0	4	0	0	0
Ciclos ICSI	-	1	-	-	-
Embarazo	-	NO	-	-	-
RNV	-	-	-	-	-

Tabla 12: Análisis descriptivo de los pacientes con SK y el resultado de su tratamiento

Se identificaron 6 pacientes (1,5% del total de la muestra) con **otras alteraciones estructurales del cariotipo**. Dos de ellas son traslocaciones robertsonianas (TRO), uno Síndrome del Superhombre (47XYY), Yqh+, 1qh+ y p11q13 en otro paciente. La edad media en el momento de la biopsia fue de 36,3 años y la media de FSH de 9,7 mU/mL. Se obtuvo espermatozoides en tres de los casos, por lo que la TRE es del 50%. Las características clínicas de los mismos y el resultado de su tratamiento se detallan a continuación (Tabla 13):

Otras alteraciones del cariotipo	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
<b>Cariotipo</b>	46XY	47XYY	46XY	46XY	46XY	46XY
<b>Variante</b>	TRO 13, 15 (q10,q10) y microsomía	Super hombre	Yqh+	1qh+	TRO 13,14 (q10, q10)	p11, q13
<b>Edad</b>	31	32	36	37	39	43
<b>FSH (mU/mL)</b>	-	9,6	12	15	6,2	6
<b>Tamaño test.</b>	Normal	Normal	TD pequeño TI normal	Normal	Pequeño	Normal
<b>Tipo Biopsia</b>	TESE	TESE	TESE	TESE	TESE	TESE
<b>AP</b>	DM	-	-	SCO	SCO+DM	Normal
<b>Recuperación espermática</b>	NO	SI	NO	NO	SI	SI
<b>Criotubos</b>	-	3	-	-	0	3
<b>Ciclos ICSI</b>	-	1	-	-	-	1
<b>Embarazo</b>	-	NO	-	-	-	NO
<b>RNV</b>	-	NO	-	-	-	NO

Tabla 13: Análisis descriptivo de los pacientes con otras alteraciones del cariotipo y el resultado de su tratamiento

Respecto a las **microdeleciones del cromosoma Y**, éstas fueron detectadas en 7 pacientes (1,8%), siendo 1 caso tipo AZFa y 6 AZFc. Destaca que todos ellos pertenecen al Grupo 0. La edad media fue de 38 años, la media de FSH de 16,7 mU/mL y la TRE fue de 14% (se recuperó espermatozoides en 1 de los 7 pacientes). Las características clínicas de los mismos y el resultado de su tratamiento se detallan a continuación (Tabla 14):

Microdeleciones Cr Y	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7
<b>Cariotipo</b>	46XY	46XY	46XY	46XY	46XY	46XY	46XY
<b>Tipo</b>	AZFc	AZFc	AZFc	AZFa	AZFc	AZFc	AZFc
<b>Edad</b>	37	36	35	32	54	36	36
<b>FSH (mU/mL)</b>	-	-	15,5	24,8	6,4	8,6	28,3
<b>Tamaño test.</b>	-	Normal	Normal	Pequeño	Atrófico	Normal	Normal
<b>Tipo Biopsia</b>	TESE	TESE	TESE	TESE	TESE	TESE	m-TESE
<b>AP</b>	SCO	-	SCO	SCO	-	SCO	SCO
<b>Recuperación espermática</b>	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO
<b>CT</b>	0	-	-	-	-	-	-
<b>Ciclos ICSI</b>	-	-	-	-	-	-	-
<b>Embarazo</b>	-	-	-	-	-	-	-
<b>RNV</b>	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 14: Análisis descriptivo de los pacientes con microdeleciones del cromosoma Y y el resultado de su tratamiento

### 5.1.5. Biopsia testicular

Se llevaron a cabo un **total de 424 biopsias**, siendo el máximo de 4 biopsias por paciente, con un total de 370 biopsias de tipo TESE (87,2%) y 54 micro-TESE (12,7%). En la siguiente tabla se detallan las características de cada biopsia (Tabla 15):

	Biopsia 1 n (%)	Biopsia 2 n (%)	Biopsia 3 n (%)	Biopsia 4 n (%)	Total n (%)
<b>Estímulo hormonal previo</b>	11 (2,8)	2 (0,3)	0	0	13 (3,1)
<b>Lado biopsia</b>					
Derecho	242 (62,2)	6 (1,5)	3 (0,8)	0	251 (65,2)
Izquierdo	71 (18,3)	14 (3,6)	3 (0,8)	1 (0,3)	89 (23,1)
Bilateral	39 (10)	3 (0,8)	3 (0,8)	0	45 (11,7)
<b>Número de incisiones media (±DE)</b>	2,8 ± 0,9	2,6 ± 1,2	2,1 ± 0,9	-	2,8 (±0'9)
<b>Número de muestras media (±DE)</b>	6,61 ± 2,7	8 ± 3,7	8,7 ± 5,3	5 ± 2,4	6,6 (±2,7)
<b>Recuperación de espermatozoides</b>	201 (51,7)	22 (5,7)	6 (1,5)	1 (0,3)	230 (54,5)
<b>Motilidad +</b>	115 (29,5)	17 (4,4)	5 (1,3)	-	137 (32)
<b>Formas amorfas</b>	23 (5,9)	4 (1)	1 (0,3)	-	28 (7,8)
<b>CT media (rango)</b>	0,8 (0-5)	1,7 (0-4)	1 (0-3)	3 (0-3)	0,8 (0-5)
<b>Tipo biopsia</b>					
TESE	342 (87,9)	19 (4,9)	8 (2,1)	1 (0,3)	370 (87,2)
micro-TESE	47 (12,1)	6 (1,5)	1 (0,3)	0	54 (12,7)
<b>Total</b>	<b>389</b>	<b>25</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>424</b>

Tabla 15: Análisis descriptivo de las características de las biopsias realizadas

En la siguiente tabla se detallan las características de cada biopsia según los Grupos 0 y 1 en los que se ha dividido a los pacientes. De las variables analizadas destacan como significativas el lado de la biopsia llevado a cabo siendo la mayoría de las bilaterales pertenecientes al Grupo 0, también se observan diferencias en la recuperación espermática entre los Grupos 0-1, así como en las formas amorfas y en el tipo de biopsia llevada a cabo (Tabla16):

	Grupo 0 n (%)	Grupo 1 n (%)	Total n (%)	p valor
<b>Estímulo hormonal</b>	11 (84,6)	2 (15,4)	13 (3,1)	0,55
<b>Lado biopsia</b>				
Derecho	193 (76,9)	58 (23,1)	251 (65,2)	<b>0,00</b>
Izquierdo	80 (89,9)	9 (10,1)	89 (23,1)	
Bilateral	42 (93,3)	3 (6,7)	45 (11,7)	
<b>Número de incisiones media (±DE)</b>	2,7 (±1)	2,8 (± 0,8)	2,8 (±0'9)	0,49
<b>Número de muestras media (±DE)</b>	6,8 (±3)	6,3 (± 1,8)	6,6 (±2,7)	0,39
<b>Recuperación de espermatozoides</b>				
No recuperación	175 (76,1)	55 (23,9)	230 (54,5)	<b>0,00</b>
	170 (88,5)	22 (11,5)	192 (45,5)	
<b>Motilidad +</b>	109 (79,6)	28 (20,4)	137 (32)	0,6
<b>Formas amorfas</b>	19 (67,9)	9 (32,1)	28 (7,8)	<b>0,02</b>
<b>CT media (rango)</b>	0,8 (0-4)	1,06 (0-5)	0,8 (0-5)	0,08
<b>Tipo biopsia</b>				
TESE	298 (85,8)	72 (93,5)	370 (87,2)	<b>0,04</b>
micro-TESE	49 (14,1)	5 (6,4)	54 (12,7)	
<b>Total</b>	<b>347</b>	<b>77</b>	<b>424</b>	

Tabla 16: Comparación de las biopsias realizadas según grupos

#### 5.1.5.1. Complicaciones de la biopsia testicular

La mayoría de pacientes (95,5%) no presentaron complicaciones tras la biopsia, siendo todas ellas Clavien-Dindo tipo I. En la siguiente tabla se especifican cuáles fueron las complicaciones en el total de las biopsias (Tabla 17):

	Biopsia 1	Biopsia 2	Biopsia 3	Biopsia 4	Total n (%)
<b>No complicaciones</b>	367	23	9	1	400 (94,3)
<b>Infección</b>	4	2	0	0	6 (1,4)
<b>Dolor</b>	9	2	0	0	9 (2,1)
<b>Epididimitis</b>	3	0	0	0	3 (0,7)
<b>Hematoma clínico</b>	0	0	0	0	0
<b>No registrado</b>	-	-	-	-	6 (1,4%)

Tabla 17: Análisis descriptivo del tipo de complicaciones en la biopsia testicular

Según el tipo de biopsia realizada, TESE o micro-TESE, no encontramos diferencias estadísticamente significativas respecto a las complicaciones de la misma (Tabla 18):

	TESE	micro-TESE	Total n (%)	p valor
<b>No complicaciones</b>	359	47	400 (95,8)	>0,05
<b>Complicaciones</b>	11	7	18 (4,2)	
<b>Total</b>	370	54	418	

Tabla 18: Análisis descriptivo de las complicaciones de la biopsia testicular por tipo de procedimiento

#### 5.1.5.2. Comparación del perfil hormonal y tamaño testicular con el tipo de biopsia

Realizamos un subanálisis para comparar las variables tamaño testicular y los niveles de FSH según el tipo de procedimiento realizado (TESE o micro-TESE). Observamos que los niveles de FSH son mayores y el tamaño testicular menor en el grupo de pacientes sometidos a la técnica micro-TESE respecto a la TESE de forma estadísticamente significativa (Tabla 19):

	TESE	micro-TESE	p valor
<b>Tamaño testicular n(%)</b>			
Normal	222 (64,9)	26 (46,1)	<b>0,055</b>
Pequeño	110 (81,5)	25 (18,5)	
Atrófico/ausente	10 (76,9)	3 (23,1)	
<b>FSH media (±DE)</b>	13,48 (± 9,4)	20,2 (± 11,5)	<b>0,000</b>

Tabla 19: Comparación del perfil hormonal y tamaño testicular con el tipo de biopsia

### 5.1.6. Análisis anatomopatológico

En la siguiente tabla podemos observar el resultado AP en cada una de las biopsias teniendo en cuenta las 424 biopsias llevadas a cabo en total (Tabla 20):

	Biopsia 1	Biopsia 2	Biopsia 3	Biopsia 4	Total n (%)
<b>No AP</b>	78	10	3	1	92 (21,65)
<b>HS</b>	118	6	1	-	125 (29,5)
<b>SCO</b>	105	4	-	-	109 (25,7)
<b>Atrofia</b>	34	1	-	-	35 (8,2)
<b>DM</b>	21	3	3	-	27 (6,3)
<b>Normal</b>	6	1	-	-	7 (1,6)
<b>Patrón mixto</b>	27	-	2	-	29 (6,8)
<b>CIS</b>	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>389</b>	<b>25</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>424</b>

Tabla 20: Análisis descriptivo del resultado AP en cada una de las biopsias testiculares

Al comparar el resultado AP de la biopsia entre el grupo de pacientes azoospermicos (Grupo 0) o aquellos con OAT o criptozoospermia (Grupo 1) observamos diferencias estadísticamente significativas entre los mismos (Tabla 21):

	GRUPO 0 n (%)	GRUPO 1 n (%)	Total	p valor
<b>No AP</b>	69 (75)	23 (25)	92 (21,65)	<b>0,01</b>
<b>HS</b>	99 (79,2)	26 (20,8)	125 (29,5%)	
<b>SCO</b>	101 (92,7)	8 (7,3)	109 (25,7%)	
<b>Atrofia</b>	29 (82,9)	6 (17,1)	35 (8,2%)	
<b>DM</b>	18 (66,7)	7 (33,3)	27 (6,3%)	
<b>Normal</b>	6 (85,7)	1 (14,3)	7 (1,6%)	
<b>Patrón mixto</b>	25 (86,2)	4 (13,8)	29 (6,8%)	
<b>CIS</b>	-	-	-	
<b>Total</b>	<b>347</b>	<b>77</b>	<b>424</b>	

Tabla 21: Análisis descriptivo del resultado de AP por Grupos

### 5.1.7. Técnica de reproducción asistida: ICSI

Se llevaron a cabo **un total de 181 ciclos ICSI** en 126 mujeres, siendo el rango de ciclos entre 1 y 6 por paciente. Se incluyen también 12 casos de transferencia de embriones vitrificados. Respecto a la reserva ovárica, medida como el recuento folicular al inicio del ciclo de HOC, la media fue de 11,67( $\pm$ 6,9) folículos. En la siguiente tabla se detallan las **características de los ciclos ICSI del 1 al 6** respecto al recuento folicular, ovocitos, microinyectados y fecundados, TF, embriones transferidos, número de células, grado, embarazo y RNV (Tabla 22):

	ICSI 1	ICSI 2	ICSI 3	ICSI 4	ICSI 5	ICSI 6
<b>Total pacientes</b>	121	41	15	2	1	1
<b>Recuento folicular</b> media ( $\pm$ DE)	12,8 ( $\pm$ 6,9)	11,7 ( $\pm$ 6,6)	11,2 ( $\pm$ 7,3)	-	-	11
<b>Ovocitos</b> media ( $\pm$ DE)	9,9 ( $\pm$ 6,2)	8,7 ( $\pm$ 5,5)	7,8 ( $\pm$ 6)	-	-	11
<b>Ovocitos microinyectados</b> media ( $\pm$ DE)	7,1 ( $\pm$ 4,6)	6,3 ( $\pm$ 4,5)	6,3 ( $\pm$ 4,5)	-	-	9
<b>Ovocitos fecundados</b> media ( $\pm$ DE)	3,7 ( $\pm$ 3,3)	3,4 (3,1)	4,4 ( $\pm$ 3)	-	-	5
<b>TF media</b> ( $\pm$ DE)	51 ( $\pm$ 32)	55,9 ( $\pm$ 35,3)	72,7 ( $\pm$ 19,1)	-	-	55,5
<b>Embriones transferidos</b> media ( $\pm$ DE)	1,53 ( $\pm$ 0,8)	1,7 ( $\pm$ 0,8)	1,9 ( $\pm$ 0,4)	1	1	2
<b>Número de células</b> media ( $\pm$ DE)	4,8 ( $\pm$ 1,9)	4,5 ( $\pm$ 1,8)	5,6 ( $\pm$ 2,2)	-	-	8
<b>Grado</b> media ( $\pm$ DE)	2,1 ( $\pm$ 0,6)	2,2 ( $\pm$ 0,7)	2,1 ( $\pm$ 0,8)	-	-	2
<b>Embarazo</b>	<b>26</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>RNV</b>	<b>23</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>

Tabla 22: Análisis descriptivo de los ciclos ICSI y su resultado

En total 39 parejas tuvieron como resultado final embarazo, dos de ellas además lograron 2 embarazos a lo largo del tratamiento. De ellas 34 llegaron a término con RNV (2 de ellos gemelares). Por tanto, en total se obtuvieron **41 embarazos y 34 RNV** en parejas sometidas a biopsia testicular e ICSI en nuestra serie. En la siguiente tabla se resumen los resultados finales de embarazo y RNV logrados según los Grupos 0 y 1 (Tabla 23):

	GRUPO 0 (n)	GRUPO 1 (n)	Total (n)	
NO embarazo	284	66	350	<b>41</b>
<b>Embarazo</b>				
1	31	6	37	
2	2	0	2	
<b>Total</b>	<b>317</b>	<b>72</b>	<b>389</b>	
NO RNV	288	68	356	<b>34</b>
<b>RNV</b>				
1	28	4	32	
2	1	0	1	
<b>Total</b>	<b>317</b>	<b>172</b>	<b>389</b>	

Tabla 23: Análisis descriptivo del resultado final embarazo y RNV por grupos

### 5.1.7.1. Esquemas del resultado de biopsia testicular e ICSI

En la siguiente figura se muestra un resumen en forma de gráfico de los pacientes sometidos a biopsia testicular e ICSI llevados a cabo en este estudio (Figura 4):

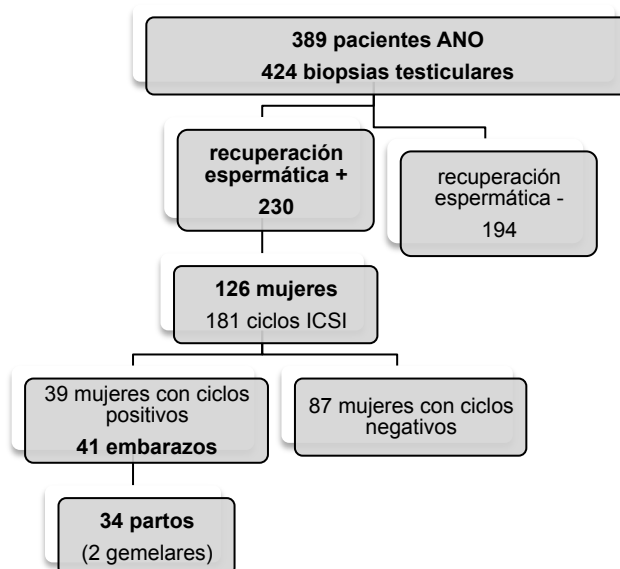


Figura 4: Esquema de los ciclos de biopsia testicular e ICSI y su resultado

A continuación se muestra en forma de diagrama los resultados de cada una de las biopsias realizadas apareando los correspondientes ciclos ICSI que se llevan a cabo con el material obtenido, y por último el resultado de embarazo y RNV (Figura 5):

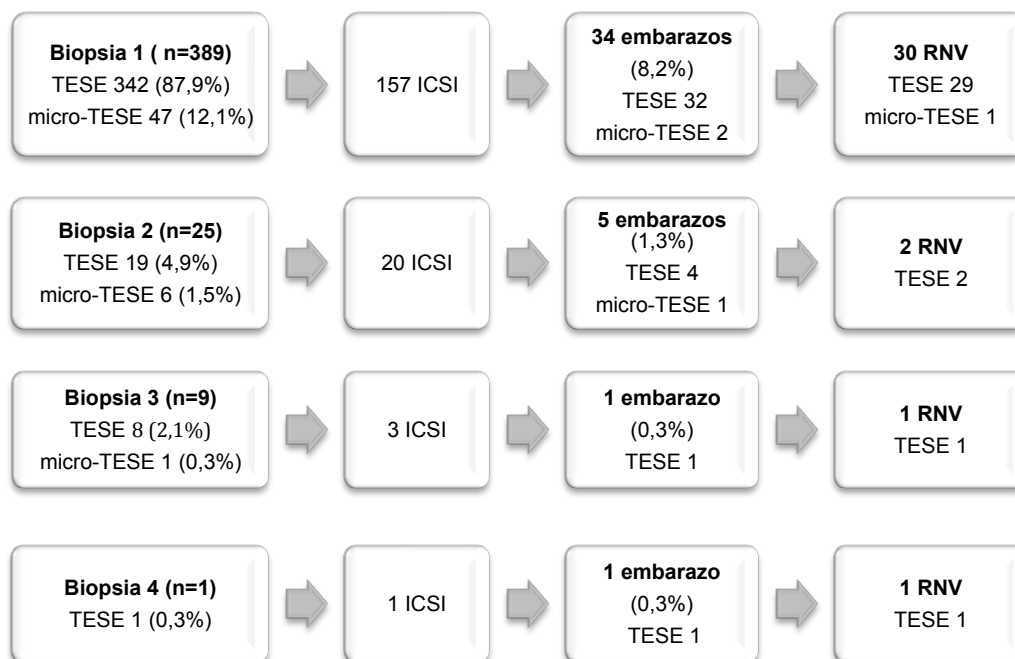


Figura 5: Diagrama con los resultados de las biopsias apareando sus correspondientes ciclos ICSI



## 5.2. Medición del éxito en el tratamiento

### 5.2.1. Tasa de recuperación espermática

Respecto a la recuperación espermática la **TRE total** es de 204 de los 389 pacientes (52,4%). Teniendo en cuenta el resultado de la **primera biopsia realizada la TRE** es de 201 de los 389 pacientes (51,6%). Se obtuvo 230 biopsias con recuperación espermática positiva de un total de 424 biopsias testiculares realizadas en el estudio. Por lo tanto, si incluimos **procedimientos repetidos o el total de las biopsias** realizadas la TRE es de 54,2%, un 56,2% en TESE y un 40,7% en micro-TESE (Tablas 24 y 25):

	Total n (%)	GRUPO 0 n (%)	GRUPO 1 n (%)
<b>TRE total</b>	204/389 (52,4)	178/ 347 (51,2)	52/77 (67,5)
<b>TRE en la primera biopsia</b>	201/389 (51,6)	151/ 317 (47)	50/72 (69,4)
<b>TRE en el total de biopsias</b>	230/424 (54,2)	178/ 370 (48,1)	52/54 (96,2)

Tabla 24: Tasa de recuperación espermática por grupos

	TESE n (%)	micro-TESE n (%)	Total n (%)
<b>TRE en el total de biopsias</b>	208/370 (56,2)	22/54 (40,7)	230/424 (54,2)

Tabla 25: Tasa de recuperación espermática por tipo de biopsia

### 5.2.2. Tasas de embarazo y RNV

Respecto total de pacientes de la muestra la **TE total** fue de 41 (10,5%) y la **TRNV total** de 34 (8,7%). Teniendo en cuenta únicamente a los 204 pacientes en los que se recuperó espermatozoides aptos mediante biopsia testicular la **TE con material apto para ICSI** es de 20%, y la **TRNV con material apto para ICSI** de 16,6%. Por otra parte, las **TE y TRNV** teniendo en cuenta el **total de ciclos ICSI** realizados (181 ciclos) es de 22,6% y 18,7% respectivamente (Tabla 26):

	Total (%)	GRUPO 0	GRUPO 1
<b>TE total</b>	41/389 (10,5)	35/317 (11)	6/72 (8,3)
<b>TRNV total</b>	34/389 (8,7)	30/317 (9,4)	4/72 (5,5)
<b>TE por biopsia</b>	41/424 (9,6)	35/351 (9,9)	6/73 (8,2)
<b>TRNV por biopsia</b>	34/424 (8)	30/351 (8,5)	4/73(5,4)
<b>TE con material apto</b>	41/204 (20)	35/153 (22,8)	6/51 (11,7)
<b>TRNV con material apto</b>	34/204 (16,6)	30/153 (19,6)	4/51 (7,8)
<b>TE por ciclo ICSI</b>	41/181 (22,6)	35/138 (25,3)	6/43 (13,9)
<b>TRNV por ciclo ICSI</b>	34/181 (18,7)	30/138 (21,7)	4/43 (9,3)

Tabla 26: Tasas de embarazo y RNV por grupos

## 5.3. Análisis bivariente

### 5.3.1. Recuperación espermática

Se analiza la relación entre los antecedentes personales del varón (Tabla 28 A-B), exploración física (Tabla 29), estudio genético (Tabla 30), espermiograma y valores hormonales (Tabla 31) y biopsia testicular (Tabla 32 A-B) con el resultado final de recuperación espermática. Existe asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) para la recuperación espermática con las variables: edad, tipo de infertilidad, consumo de alcohol, otras neoplasias, RT, QT, ITUs, alteraciones de la erección, biopsia testicular previa, tamaño testicular, pH, recuento espermático, espermatozoides y motilidad tras centrifugado, FSH, LH, diagnóstico clínico, tipo de biopsia, lado, número de muestras, motilidad, formas amorfas, número de CT y AP.

Antecedentes personales varón	Recuperación espermática		p valor	GRUPO 0		p valor	GRUPO 1		p valor
	SI n(%)	NO n(%)		Recuperación espermática SI n(%)	Recuperación espermática NO n(%)		Recuperación espermática SI n(%)	Recuperación espermática NO n(%)	
Edad media ( $\pm$ DE)	36,7 ( $\pm$ 5,5)	35,1 ( $\pm$ 5,2)	<b>0,02</b>	36,9 ( $\pm$ 5,8)	35,1 ( $\pm$ 5)	<b>0,02</b>	35,88 ( $\pm$ 4,3)	35,62 ( $\pm$ 5,7)	0,44
Tipo Infertilidad n(%)									
1º	191 (51,6)	179 (48,4)	<b>0,04</b>	141 (46,7)	161 (53,3)	<b>0,04</b>	50 (72,5)	19 (27,5)	0,14
2º	11 (78,6)	3 (21,4)		10 (90,9)	1 (9,1)		1 (33,3)	2 (66,7)	
Tiempo infertilidad (años, media ( $\pm$ DE))	3,75 ( $\pm$ 2,4)	3,61( $\pm$ 2,4)	0,52	3,82( $\pm$ 2,65)	3,62 ( $\pm$ 2,5)	0,44	3,53 ( $\pm$ 1,78)	3,75 ( $\pm$ 1,65)	0,42
Enfermedades sistémicas									
SI	46 (58)	33 (41,8)	0,25	38 (55,9)	30 (44,1)	0,15	8 (72,7)	3 (27,3)	0,88
NO	153 (51)	147 (49)		110 (46)	129 (54)		43 (70,5)	18 (15,7)	
Consumo alcohol									
SI	3 (27,3)	8 (72,7)	0,09	3 (33,3)	6 (66,7)	0,38	0 (0)	2 (100)	<b>0,02</b>
NO	191 (53,1)	169 (46,9)		140 (48,1)	151 (51,9)		51 (73,9)	18 (26,1)	
Consumo drogas									
SI	7 (43,8)	9 (56,2)	0,47	6 (40)	9 (60)	0,51	1 (100)	0 (0)	0,51
NO	192 (52,9)	171 (47,1)		142 (48,6)	150 (51,4)		50 (70,4)	21 (29,6)	
Consumo tabaco									
SI	89 (50)	89 (50)	0,47	60 (43,8)	77 (56,2)	0,15	31 (73,8)	11 (26,2)	0,51
NO	111 (53,6)	96 (46,4)		92 (52)	85 (48)		20 (66,7)	10 (33,3)	
Hernia inguinal									
SI	13 (68,4)	6 (31,6)	0,15	10 (66,7)	5 (33,3)	0,13	3 (75)	1 (25)	0,85
NO	184 (51,5)	173 (48,5)		136 (47,1)	153 (52,9)		48 (70,6)	20 (29,4)	
Tumor testicular									
SI	2 (67,7)	1(33,3)	0,61	1 (50)	1 (50)	0,95	1 (100)	0 (0)	0,51
NO	195 (52,3)	178 (47,7)		145 (48)	157 (52)		50 (70,4)	21 (29,6)	
Otras neoplasias									
SI	3 (21,4)	11 (78,6)	<b>0,01</b>	2 (16,7)	10 (83,3)	<b>0,02</b>	1 (50)	1 (50)	0,51
NO	193 (53,5)	168 (46,5)		148 (50,9)	143 (49,1)		50 (71,4)	20 (28,6)	
Criptorquidia									
NO	173 (53,7)	149 (46,3)	0,44	129 (49,8)	130 (50,2)	0,27	44 (69,8)	19 (30,2)	0,62
Unilateral	19 (44,2)	24 (55,8)		12 (53,3)	22 (64,7)		7 (77,8)	2 (22,2)	
Bilateral	5 (45,5)	6 (54,5)		5 (45,5)	6 (54,5)		0 (0)	0 (0)	
Trauma testicular									
SI	10 (62,5)	6 (37,5)	0,40	6 (50)	6 (50)	0,89	4 (100)	0 (0)	0,18
NO	188 (51,9)	174 (48,1)		141 (48)	153 (52)		47 (69,1)	21 (30,9)	
Torsión testicular									
SI	0	2 (100)	0,17	1 (100)	0	0,48	1 (100)	0 (0)	0,51
NO	195 (52,3)	178 (47,7)		145 (48)	157 (52)		50 (70,4)	21 (29,6)	
RT									
SI	9 (50)	9 (50)	<b>0,00</b>	0	9 (100)	<b>0,00</b>	1(100)	0 (0)	0,51
NO	196 (53,8)	168 (46,2)		146 (49,8)	147 (50,2)		0 (0)	21 (29,6)	

Tabla 28-A: Análisis bivariente de los antecedentes personales del varón respecto a la recuperación espermática

Antecedentes personales varón	Recuperación espermática		p valor	GRUPO 0		p valor	GRUPO 1		p valor
	SI n(%)	NO n(%)		Recuperación espermática SI n(%)	Recuperación espermática NO n(%)		Recuperación espermática SI n(%)	Recuperación espermática NO n(%)	
<b>QT</b> SI NO	4 (28,6) 194 (53,3)	10 (71,4) 170 (46,7)	0,06	2 (17) 145 (49,3)	10 (83,3) 149 (50,7)	<b>0,02</b>	2 (100) 49 (70)	0 (0) 21 (30)	0,35
<b>Orquitis urliana</b> SI NO	25 (59,5) 173 (51,5)	17 (40,5) 163 (48,5)	0,29	21 (60) 126 (46,5)	14 (40) 145 (53,5)	0,13	4 (57,1) 47 (72,3)	3 (42,9) 18 (27,7)	0,42
<b>ITUs</b> SI NO	19 (76) 179 (51)	6 (24) 171 (49)	<b>0,01</b>	17 (81) 129 (45,9)	4 (19) 152 (54,1)	<b>0,00</b>	2(50) 49 (72,1)	2(50) 19 (27,7)	0,34
<b>Alteraciones erección</b> SI NO	15 (78,9) 182 (51,3)	4 (21,1) 173 (48,7)	<b>0,01</b>	11 (78,6) 135 (46,9)	3 (21,4) 153 (53,1)	0,89	4 (80) 47 (70,1)	1 (20) 20 (29,9)	0,64
<b>Hipogonadismo</b> SI NO	13 (52) 184 (52,7)	12 (48) 165 (47,3)	0,99	8 (40) 138 (48,9)	12 (60) 144 (51,1)	0,44	5 (100) 46 (68,7)	0 (0) 21 (31,3)	0,13
<b>Biopsia testicular previa</b> NO SI, con espermatozoides SI, sin espermatozoides	164 (49,2) 30 (81,1) 3 (75)	169 (50,8) 7 (18,9) 1 (25)	<b>0,00</b>	122 (45,2) 23 (76,7) 2 (66,7)	148 (54,8) 7 (23,3) 1 (33,3)	<b>0,00</b>	42 (66,7) 7 (100) 1 (100)	21 (33,3) 0 (0) 0 (0)	0,15

Tabla 28-B: Análisis bivariante de los antecedentes personales del varón respecto a la recuperación espermática

Exploración física	Recuperación espermática		p valor	GRUPO 0		p valor	GRUPO 1		p valor
	SI n(%)	NO n(%)		Recuperación espermática SI n(%)	Recuperación espermática NO n(%)		Recuperación espermática SI n(%)	Recuperación espermática NO n(%)	
<b>Tamaño testicular</b> Normal Pequeño Atrofico/ausente	133 (58,3) 54 (41,5) 5 (45,5)	95 (41,7) 76 (58,5) 6 (54,5)	<b>0,00</b>	95 (54,9) 44 (37,6) 4 (40)	78 (45,1) 73 (62,4) 6 (60)	<b>0,01</b>	38 (69,1) 10 (76,9) 1 (100)	17 (30,9) 3 (23,1) 0 (0)	0,69
<b>Varicocele</b> NO G I G II GIII	156 (49,4) 9 (75) 16 (51,6) 7 (78,7)	160 (50,6) 3 (25) 15 (48,4) 2 (22,2)	0,12	120 (46,2) 8 (72,7) 11 (47,8) 3 (60)	140 (53,8) 3 (27,3) 12 (52,2) 2 (40)	0,33	39 (69,6) 1 (100) 5 (62,5) 4 (100)	17 (30,4) 0 (0) 3 (37,5) 0 (0)	0,49

Tabla 29: Análisis bivariante de la exploración física del varón respecto a la recuperación espermática

Estudio genético	Recuperación espermática		p valor	GRUPO 0		p valor	GRUPO 1		p valor
	SI n(%)	NO n(%)		Recuperación espermática SI n(%)	Recuperación espermática NO n(%)		Recuperación espermática SI n(%)	Recuperación espermática NO n(%)	
<b>Cariotipo</b> normal 46 XY SK Otros	200 (53,1) 2 (40) 3 (50)	177 (46,9) 3 (60) 3 (50)	0,71	148 (48,2) 2 (40) 3 (60)	159 (51,8) 3 (60) 2 (40)	0,81	51 (71,8) 0 (0) 0 (0)	20 (28,2) 0 (0) 1 (100)	0,17
<b>Microdel. Cr Y</b> SI NO	1 (14,3) 203 (53,1)	6 (85,7) 179 (46,7)	0,41	1 (14,3) 152 (49)	6 (85,7) 158 (41)	0,06	0 (0) 51 (70,8)	0 (0) 21 (29,2)	-

Tabla 30: Análisis bivariante del estudio genético del varón respecto a la recuperación espermática

Espermiograma y laboratorio	Recuperación espermática		p valor	GRUPO 0		p valor	GRUPO 1		p valor
	SI n(%)	NO n(%)		Recuperación espermática SI n(%)	Recuperación espermática NO n(%)		Recuperación espermática SI n(%)	Recuperación espermática NO n(%)	
<b>Volumen eyaculado</b> (media (±DE))	2,78 (±1,8)	2,93 (±1,51)	0,31	2,68 (±1,96)	2,85 (±1,3)	0,15	3,03 (±1,3)	3,7 (±2,5)	0,64
<b>pH</b> (media (±DE))	7,6 (±1,4)	8,19 (±0,51)	<b>0,01</b>	7,53 (±1,5)	8,21 (±0,51)	<b>0,02</b>	8,19 (±0,43)	8,07 (±0,63)	0,49
<b>Recuento</b> Azoospermia Algún espermatozoide	153 (48,3) 51 (70,8)	164 (51,7) 21 (29,2)	<b>0,00</b>	-	-	-	-	-	-
<b>Motilidad</b> SI NO	17 (68) 180 (51,3)	8 (31) 171 (48,7)	0,14	-	-	-	17 (68) 31 (72,1)	8 (32) 12 (27,9)	0,72
<b>Espermatozoides tras centrifugado</b> SI NO	157 (49,2) 41 (71,9)	16 (28,1) 162 (50,8)	<b>0,00</b>	-	-	-	41 (71,9) 7 (77,8)	16 (28,1) 2 (22,2)	0,74
<b>Motilidad tras centrifugado</b> SI NO	26 (81,2) 170 (50)	6 (18,8) 170 (50)	<b>0,00</b>	-	-	-	26 (81,2) 22 (64,7)	6 (18,8) 12 (35,3)	0,13
<b>Diagnóstico clínico</b> Azoospermia OAT Criptozoospermia	153 (48,6) 31 (73,8) 20 (66,6)	162 (51,4) 11 (26,1) 9 (33,3)	<b>0,00</b>	-	-	-	-	-	-
<b>FSH media</b> (±DE) (mU/mL)	11,26 (±8,4)	18,10 (±10,57)	<b>0,00</b>	11,37 (±8,1)	18,66 (±10,54)	<b>0,00</b>	10,88(±9,44)	12,67(±9,51)	0,37
<b>LH media</b> (±DE) (mU/mL)	6,27 (±3,2)	8,12 (±3,3)	<b>0,00</b>	6,14 (±3,17)	8,2 (±3,4)	<b>0,00</b>	6,69 (±3,1)	7,09 (±1,9)	0,47
<b>PRL media</b> (±DE) (ng/mL)	12,44 (±8,7)	12,24 (±6,26)	0,91	12,24(±5,63)	12,5 (±6,56)	0,73	13,08 (±15,09)	10,15 (±1,9)	0,75
<b>Testosterona media</b> (±DE) (ng/mL)	4,77 (±1,7)	4,73 (±2,2)	0,41	4,8 (±1,8)	4,78 (±2,3)	0,55	4,6 (±1,2)	4,5 (±0,4)	0,74

Tabla 31: Análisis bivalente del espermiograma y perfil hormonal del varón respecto a la recuperación espermática

Biopsia testicular	Recuperación espermática		p valor	GRUPO 0		p valor	GRUPO 1		p valor
	SI n(%)	NO n(%)		Recuperación espermática SI n(%)	Recuperación espermática NO n(%)		Recuperación espermática SI n(%)	Recuperación espermática NO n(%)	
<b>Tipo biopsia</b> TESE Micro-TESE	208 (56,5) 22 (40,7)	162 (43,5) 32 (59,3)	<b>0,03</b>	157 (53) 18 (36,7)	141 (47) 31 (63,3)	<b>0,03</b>	51 (70,8) 4 (80)	21 (29,2) 1 (20)	0,66
<b>Lado</b> Derecho Izquierdo Bilateral	141 (56,2) 51 (57,3) 16 (35,6)	110 (43,8) 38 (42,7) 29 (64,4)	<b>0,03</b>	99 (51,3) 43 (53,8) 14 (33,3)	94 (48,7) 37 (46,3) 28 (66,7)	0,10	42 (72,4) 1 (11,1) 1 (33,3)	16 (27,6) 8 (88,9) 2 (66,7)	0,54
<b>Estímulo hormonal</b> SI NO	7 (53,8) 220 (54,5)	6 (46,2) 184 (45,5)	0,96	5 (45,5) 167 (50,8)	6 (54,5) 162 (49,2)	0,72	2 (100) 53 (70,7)	0 22 (29,3)	0,36
<b>Nº incisiones</b> (media (±DE))	2,84 (±0,9)	2,74 (±1,06)	0,32	2,81 (±0,9)	2,73 (±1,09)	0,46	2,92 (±0,8)	2,75 (±0,8)	0,60
<b>Nº muestras</b> (media (±DE))	6,46 (±2,5)	7,09 (±3,2)	<b>0,02</b>	6,50 (±2,7)	7,20 (±3,3)	<b>0,01</b>	6,36 (±1,9)	6,24 (±1,7)	0,90
<b>Motilidad + n (%)</b>	138 (66,3)	-	<b>0,00</b>	110 (69,6)	-	<b>0,00</b>	28 (56)	-	<b>0,00</b>
<b>Amorfos n (%)</b>	24 (13,7)	-	<b>0,00</b>	15 (11,1)	-	<b>0,02</b>	9 (22,5)	-	<b>0,02</b>
<b>CT n (%)</b> 1 2 3 4 5	75 (33,3) 34 (15,1) 56 (24,9) 12 (5,3) 1 (0,4)	-	<b>0,00</b>	55 (32,2) 29 (17) 46 (26,9) 8 (4,7) -	-	<b>0,00</b>	20 (37) 5 (9,3) 10 (18,5) 4 (7,4) 1 (1,9)	-	<b>0,00</b>

Tabla 32-A: Análisis bivalente de la biopsia testicular respecto a la recuperación espermática

Biopsia testicular	Recuperación espermática		p valor	GRUPO 0		p valor	GRUPO 1		p valor
	SI n(%)	NO n(%)		Recuperación espermática SI n(%)	Recuperación espermática NO n(%)		Recuperación espermática SI n(%)	Recuperación espermática NO n(%)	
<b>AP</b>									
No disponible	58 (63)	34 (37)	<b>0,00</b>	37 (53,6)	32 (46,4)	<b>0,00</b>	21 (91,3)	2 (8,7)	<b>0,03</b>
Normal	7 (100)	0		6 (100)	0		1 (100)	0	
HS	99 (79,2)	26 (20,8)		80 (80,8)	19 (19,2)		19 (73,1)	7 (29,6)	
SCO	24 (22)	85 (78)		21 (20,8)	80 (79,2)		3 (37,5)	5 (62,5)	
AM	12 (44,4)	15 (55,6)		8 (44,9)	10 (55,6)		4 (44,4)	5 (55,6)	
Atrofia	18 (52,9)	16 (47,1)		13 (46,4)	15 (53,6)		5 (83,3)	1 (16,7)	
Formas mixtas	12 (42,9)	16 (57,1)		10 (41,7)	14 (58,3)		2 (50)	2 (50)	

Tabla 32-B: Análisis bivariante de la biopsia testicular respecto a la recuperación espermática

### 5.3.2. Embarazo

En análisis bivariante respecto al resultado de embarazo se ha analizado la relación entre las variables a estudio dependientes del varón (Tablas 33-36), biopsia testicular (Tabla 37 A-B), antecedentes personales y perfil hormonal de la mujer (Tabla 38) y los ciclos de ICSI llevados a cabo (Tabla 39). Existe asociación estadísticamente significativa ( $p<0,05$ ) entre la variable final embarazo con las variables: hernia inguinal, traumatismo testicular, ITUs, tamaño testicular, FSH, LH, motilidad, número de CT, AP, ovocitos fecundados, tasa de fecundación y embriones transferidos.

Antecedentes personales varón	Embarazo		p valor	GRUPO 0		p valor	GRUPO 1		p valor
	SI n(%)	NO n(%)		Embarazo SI n(%)	Embarazo NO n(%)		Embarazo SI n(%)	Embarazo NO n(%)	
<b>Edad media (±DE)</b>	36,97 (±5,3)	35,84 (±5,4)	0,14	37,21 (±5,6)	35,85 (±5,5)	0,09	35,67 (±3,6)	35,82 (±4,8)	0,84
<b>Tipo Infertilidad n(%)</b>									
1º	36 (9,7)	335 (90,3)	0,57	30 (9,9)	272 (90,1)	0,37	6 (8,7)	63 (91,3)	0,59
2º	2 (14,3)	12 (85,7)		2 (18,2)	9 (81,1)		0	3 (100)	
<b>Tiempo infertilidad (años, media (±DE))</b>	3,69 (±2,4)	3,72 (±2,3)	0,68	3,8 (±2,5)	3,7 (±2,5)	0,96	2,83 (±1,1)	3,66 (±1,7)	0,21
<b>Enfermedades sistémicas</b>									
SI	6 (7,6)	73 (92,4)	0,46	6 (8,8)	62 (91,2)	0,69	0	11 (100)	0,27
NO	31 (10,3)	269 (89,7)		25 (10,5)	214 (89,5)		6 (9,8)	55 (90,2)	
<b>Consumo alcohol</b>									
SI	0	11 (100)	0,25	0	9 (100)	0,29	0	6 (8,7)	0,66
NO	38 (10,6)	322 (89,4)		32 (11)	259 (89)		2 (100)	63 (91,3)	
<b>Consumo drogas</b>									
SI	0	16 (100)	0,17	0	15 (100)	0,17	0	6 (8,5)	0,76
NO	38 (10,5)	325 (89,5)		32 (11)	260 (89)		1 (100)	65 (91,5)	
<b>Consumo tabaco</b>									
SI	15 (8,4)	164 (91,6)	0,29	11 (8)	126 (92)	0,26	4 (9,5)	38 (90,5)	0,66
NO	24 (11,6)	183 (88,4)		22 (12,4)	155 (87,6)		2 (6,7)	28 (93,3)	
<b>Hernia inguinal</b>									
SI	5 (26,3)	14 (76,7)	<b>0,01</b>	4 (26,7)	11 (73,3)	<b>0,03</b>	1 (25)	3 (75)	0,25
NO	32 (9)	325 (91)		27 (9,3)	262 (90,7)		5 (7,4)	63 (92,6)	
<b>Tumor testicular</b>									
SI	0	3 (100)	0,56	0	2 (100)	0,63	0	1 (100)	0,76
NO	37 (9,9)	336 (90,1)		31 (10,3)	271 (89,7)		6 (8,5)	65 (91,5)	
<b>Otras neoplasias</b>									
SI	0	14 (100)	0,21	0	12 (100)	0,23	0	2 (100)	0,66
NO	37 (10,2)	324 (89,8)		31 (10,7)	260 (89,3)		6 (8,6)	64 (91,4)	

Tabla 33-A: Análisis bivariante de los antecedentes personales del varón respecto al embarazo

Antecedentes personales varón	Embarazo		p valor	GRUPO 0		p valor	GRUPO 1		p valor
	SI n(%)	NO n(%)		Embarazo SI n(%)	Embarazo NO n(%)		Embarazo SI n(%)	Embarazo NO n(%)	
<b>Criptorquidia</b>									
NO	32 (9,9)	290 (90,1)	0,82	27 (10,4)	232 (89,6)	0,70	5 (7,9)	58 (92,1)	0,74
Unilateral	3 (7)	40 (93)		2 (5,9)	32 (94,1)		1 (11,1)	8 (88,9)	
Bilateral	1 (9,1)	10 (90,9)		1 (9,1)	10 (90,9)		6 (8,3)	66 (91,7)	
<b>Trauma testicular</b>									
SI	4 (25)	12 (75)	0,06	4 (33,3)	8 (66,7)	<b>0,00</b>	0	4 (100)	0,53
NO	33 (9,1)	329 (90,9)		27 (9,2)	267 (90,8)		6 (8,8)	62 (91,2)	
<b>Torsión testicular</b>									
SI	0	2 (100)	0,63	0	1 (100)	0,73	0	1 (100)	0,76
NO	37 (9,9)	336 (90,1)		31 (10,3)	271 (89,7)		6 (8,5)	65 (91,1)	
<b>RT</b>									
SI	0	10 (100)	0,28	0	9 (100)	0,30	0	1 (100)	0,76
NO	37 (10,2)	327 (89,8)		31 (10,6)	262 (89,4)		6 (8,5)	65 (91,1)	
<b>QT</b>									
SI	0	14 (100)	0,21	0	12 (100)	0,23	0	2 (100)	0,66
NO	37 (10,2)	327 (89,8)		31 (10,5)	263 (89,59)		6 (8,6)	64 (91,4)	
<b>Orquitis urliana</b>									
SI	6 (14,3)	36 (85,7)	0,29	5 (14,3)	30 (85,7)	0,38	1 (14,3)	6 (85,7)	0,54
NO	31 (9,2)	305 (90,8)		26 (9,6)	245 (90,4)		5 (7,7)	60 (92,3)	
<b>ITUs</b>									
SI	8 (32)	17 (68)	<b>0,00</b>	7 (33,3)	14 (66,7)	<b>0,00</b>	1 (25)	3 (75)	0,21
NO	29 (8,3)	320 (91,7)		24 (8,5)	257 (91,5)		5 (7,4)	63 (92,6)	
<b>Alteraciones erección</b>									
SI	3 (15,8)	16 (84,2)	0,37	3 (21,4)	11 (78,6)	0,15	0	5 (100)	0,48
NO	34 (9,6)	321 (90,4)		28 (9,7)	260 (90,3)		6 (9)	61 (91)	
<b>Hipogonadismo</b>									
SI	4 (16)	21 (84)	0,29	3 (15)	17 (85)	0,47	1 (20)	4 (80)	0,32
NO	33 (9,5)	316 (90,5)		28 (9,9)	254 (90,1)		5 (7,5)	62 (92,5)	
<b>Biopsia testicular previa</b>									
NO	35 (10,5)	298 (89,5)	0,25	29 (10,7)	241 (89,3)	0,36	6 (9,5)	57 (90,5)	0,66
SI, con espermatozoides	1 (2,7)	36 (97,3)		1 (3,3)	29 (96,7)		0	7 (100)	
SI, sin espermatozoides	0	4 (100)		0	3 (100)		0	1 (100)	

Tabla 33-B: Análisis bivalente de los antecedentes personales del varón respecto al embarazo

Exploración física	Embarazo		p valor	GRUPO 0		p valor	GRUPO 1		p valor
	SI n(%)	NO n(%)		Embarazo SI n(%)	Embarazo NO n(%)		Embarazo SI n(%)	Embarazo NO n(%)	
<b>Tamaño testicular</b>									
Normal	28 (12,3)	200 (87,7)	<b>0,05</b>	24 (13,9)	149 (86,1)	<b>0,01</b>	4 (7,3)	51 (92,7)	0,61
Pequeño	7 (5,4)	123 (94,6)		5 (4,3)	112 (95,7)		2 (15,4)	11 (84,6)	
Atrófico/ausente	0	11 (100)		0	10 (100)		0	1 (100)	
<b>Varicocele</b>									
NO	29 (9,2)	287 (90,8)	0,52	24 (9,2)	236 (90,8)	0,50	5 (8,9)	51 (91,1)	0,53
G I	1 (8,3)	11 (91,7)		1 (9,1)	10 (90,9)		0	1 (100)	
G II	4 (12,9)	27 (87,1)		4 (17,4)	19 (82,6)		0	8 (100)	
G III	1 (11,1)	8 (88,9)		0	5 (100)		1 (25)	3 (75)	

Tabla 34: Análisis bivalente de la exploración física del varón respecto al embarazo

Estudio genético	Embarazo		p valor	GRUPO 0		p valor	GRUPO 1		p valor
	SI n(%)	NO n(%)		Embarazo SI n(%)	Embarazo NO n(%)		Embarazo SI n(%)	Embarazo NO n(%)	
<b>Cariotipo</b>									
normal 46 XY	39 (10,3)	340 (89,7)	0,56	33 (10,7)	274 (89,3)	0,54	6 (8,5)	65 (91,5)	0,76
SK	0	5 (100)		0	5 (100)		0	1 (100)	
Otros	0	5 (100)		0	5 (100)		0	1 (100)	
<b>Microdel. Cr Y</b>									
SI	0	7 (100)	0,37	0	7 (100)	0,36	-	-	-
NO	39 (10,2)	343 (89,8)		33 (10,6)	277 (89,4)		-	-	

Tabla 35: Análisis bivalente del estudio genético del varón respecto al embarazo

Espermograma y laboratorio	Embarazo		p valor	GRUPO 0		p valor	GRUPO 1		p valor
	SI n(%)	NO n(%)		Embarazo SI n(%)	Embarazo NO n(%)		Embarazo SI n(%)	Embarazo NO n(%)	
<b>Volumen eyaculado</b> (media (±DE))	2,6 (±1,7)	2,89 (±1,6)	0,41	2,3 (±1,74)	2,84 (±1,6)	0,11	4,16 (±1,25)	3,11 (±1,75)	0,18
<b>pH</b> (media (±DE))	7,93 (±0,7)	7,91 (1,2)	0,50	7,90 (±0,7)	7,86 (1,2)	0,55	8,20 (±0,42)	8,13 (±0,51)	0,55
<b>Recuento</b> Azoospermia Algún espermatozoide	33 (10,4) 6 (8,3)	284 (89,6) 66 (91,7)	0,59	-	-	-	-	-	-
<b>Motilidad</b> SI NO	3 (12) 35 (10)	22 (88) 316 (90)	0,74	-	-	-	3 (12) 40 (90,3)	22 (88) 3 (7)	0,48
<b>Espermatozoides tras centrifugado</b> SI NO	5 (8,8) 33 (10,3)	52 (91,2) 286 (89,7)	0,71	-	-	-	52 (91,2) 1 (11,1)	5 (8,8) 8 (88,9)	0,82
<b>Motilidad tras centrifugado</b> SI NO	4 (12,5) 34 (10)	28 (87,5) 306 (90)	0,65	-	-	-	4 (12,5) 2 (5,9)	28 (87,5) 32 (94,1)	0,82
<b>Diagnóstico clínico</b> Azoospermia OAT Criptoospermia	33 (10) 4 (9,8) 1 (3,3)	284(90) 37(90,2) 22(96,6)	0,37	-	-	-	-	-	-
<b>FSH media</b> (±DE) (mU/mL)	7,74 (±4,86)	15,52 (±10,3)	0,00	7,46 (±4,7)	16,29 (±10,25)	0,00	9,56 (±6,07)	11,58 (±9,66)	0,95
<b>LH media</b> (±DE) (mU/mL)	5,15 (±2,80)	7,47 (±3,34)	0,00	4,77 (±2,85)	7,6 (±3,41)	0,00	7,05 (±1,68)	6,8 (±2,9)	0,77
<b>PRL media</b> (±DE) (ng/mL)	11,85 (±5,88)	12,38 (±7,67)	0,89	12,82 (±5,9)	12,34 (±6,2)	0,80	7 (±1,73)	12,60 (±12,76)	0,80
<b>Testosterona media</b> (±DE)(ng/mL)	4,58 (±1,89)	4,79 (±2,01)	0,70	4,73 (±1,98)	4,8 (±2,12)	0,94	3,79 (±1,27)	4,72 (±1,15)	0,20

Tabla 36: Análisis bivariante del espermograma y perfil hormonal del varón respecto al embarazo

Biopsia testicular	Embarazo		p valor	GRUPO 0		p valor	GRUPO 1		p valor
	SI n(%)	NO n(%)		Embarazo SI n(%)	Embarazo NO n(%)		Embarazo SI n(%)	Embarazo NO n(%)	
<b>Tipo biopsia</b> TESE Micro-TESE	36 (9,7) 3 (5,6)	334 (90,3) 51 (94,4)	0,32	30 (10,1) 3 (6,1)	268 (89,9) 46 (93,9)	0,38	6 (8,3) 0	66 (91,7) 5 (100)	0,51
<b>Lado</b> Derecho Izquierdo Bilateral	21 (8,4) 11 (12,4) 3 (6,7)	230 (91,6) 78 (88,6) 42 (93,3)	0,44	17 (8,8) 10 (12,5) 3 (7,1)	176 (91,2) 70 (87,5) 39 (92,9)	0,54	4 (6,9) 1 (11,1) 0	54 (93,1) 8 (88,9) 3 (100)	0,45
<b>Estímulo hormonal</b> SI NO	2 (15,4) 37 (9,2)	11 (84,6) 367 (90,8)	0,44	2 (18,2) 31 (9,4)	9 (81,8) 298 (90,6)	0,33	0 6 (8)	2 (100) 69 (92)	0,67
<b>Nº incisiones</b> (media (±DE))	2,77 (±0,81)	2,79 (±1,01)	0,84	2,72 (±0,89)	2,78 (±1,04)	0,94	3 (±0)	2,86 (±0,88)	0,78
<b>Nº muestras</b> (media (±DE))	6,27 (±3,09)	6,80 (±2,87)	0,09	6,56 (±3,25)	6,88 (±3,05)	0,09	4,80 (±1,64)	6,46 (±1,64)	0,08
<b>Motilidad + n (%)</b>	34 (24,6)	104 (75,4)	0,00	28 (25,5)	82 (74,5)	0,00	6 (21,4)	22 (78,6)	0,00
<b>Amorfos n (%)</b>	0	28 (100)	0,11	0	19 (100)	0,19	0	9 (100)	0,38
<b>CT n (%)</b> 1 2 3 4 5	15 (39,5) 3 (7,9) 17 (44,7) 3 (7,9) 0	60 (15,8) 31 (8,2) 39 (10,3) 9 (2,4) 1 (0,3)	0,00	11 (34,4) 2 (6,3) 16 (50) 3 (9,4) -	44 (14,2) 27 (8,7) 30 (9,7) 5 (1,6) -	0,00	4 (66,7) 1 (16,7) 1 (16,7) 0 1 (1,4)	16 (22,9) 4 (5,7) 9 (12,9) 4 (5,7) 0	0,12

Tabla 37-A: Análisis bivariante de la biopsia testicular respecto al embarazo

Biopsia testicular	Embarazo		p valor	GRUPO 0		p valor	GRUPO 1		p valor
	SI n(%)	NO n(%)		Embarazo SI n(%)	Embarazo NO n(%)		Embarazo SI n(%)	Embarazo NO n(%)	
AP									
No disponible	7 (7,6)	85 (92,4)	0,00	4 (5,8)	65 (94,2)	0,00	3 (13)	20 (87)	0,71
Normal	2 (28,6)	5 (71,4)		2 (33,3)	4 (66,7)		0	1 (100)	
HS	24 (19,2)	101 (80,8)		21 (21,2)	78 (78,8)		3 (11,5)	23 (88,5)	
SCO	3 (2,8)	106 (97,2)		3 (3)	98 (97)		0	8 (100)	
AM	1 (3,7)	26 (96,3)		1 (5,6)	17 (94,4)		0	9 (100)	
Atrofia	1 (2,9)	34 (97,1)		1 (3,4)	28 (96,6)		0	6 (100)	
Formas mixtas	1 (3,4)	28 (96,6)		1 (4)	24 (96)		0	4 (100)	

Tabla 37-B: Análisis bivariante de la biopsia testicular respecto al embarazo

Antecedentes personales mujer	Embarazo		p valor	GRUPO 0		p valor	GRUPO 1		p valor
	SI n(%)	NO n(%)		Embarazo SI n(%)	Embarazo NO n(%)		Embarazo SI n(%)	Embarazo NO n(%)	
Edad media (±DE)	31,3 (±3,7)	31,7 (±3,6)	0,49	31,2 (±3,8)	31,7 (±3,6)	0,53	31,5 (±3,7)	31,8 (±3,3)	0,75
Patología sistémica									
DM	1 (12,5)	7 (87,5)	0,32	1 (14,3)	6 (85,7)	0,17	0	1 (100)	0,80
Obesidad	1 (4,5)	21 (95,5)		0	17 (100)		1 (20)	4 (80)	
Alteración endocrina	5 (17,2)	24 (82,8)		5 (20,8)	19 (79,2)		0	5 (100)	
Neoplasias	0	4 (100)		0	4 (100)		-	-	
ECV	1 (50)	1 (50)		1 (50)	1 (50)		-	-	
Otras	0	4 (100)		0	2 (100)		0	2 (100)	
No patología	31 (9,7)	288 (90,3)		26 (10)	234 (90)		5 (8,5)	54 (91,5)	
Patología ginecológica									
SOP	72 (88,9)	9 (11,1)	0,54	7 (10,6)	59 (89,4)	0,52	2 (13,3)	13 (86,7)	0,72
Factores uterinos	25 (83,3)	5 (16,7)		5 (20)	20 (80)		0	5 (100)	
Obstrucción tubárica	24 (96)	1 (4)		1 (5,3)	18 (94,7)		0	6 (100)	
Endometriosis	19 (95)	1 (5)		1 (6,7)	14 (93,3)		0	5 (100)	
Insuficiencia ovárica	8 (100)	0		0	8 (100)		-	-	
No patología	201 (89,7)	23 (10,3)		19 (10,4)	164 (89,6)		4 (9,8)	37 (90,2)	
Perfil hormonal mujer media (± DE)									
FSH	9,09 (± 7,3)	8,8 (± 6,9)	0,66	9,47 (± 7,5)	9,47 (± 8,06)	0,83	6 (± 1,9)	7,86 (± 4,04)	0,61
AMH	14,5 (±19,03)	15,7 (± 14,6)	0,16	15,24 (±16)	12,1 (± 16,5)	0,20	18 (±4,2)	24,11 (± 25,7)	0,92

Tabla 38: Análisis bivariante de los antecedentes y perfil hormonal de la mujer respecto al embarazo

Ciclos ICSI	Embarazo		p valor	GRUPO 0		p valor	GRUPO 1		p valor
	SI n(%)	NO n(%)		Embarazo SI n(%)	Embarazo NO n(%)		Embarazo SI n(%)	Embarazo NO n(%)	
Recuento folicular media (±DE)	13,51 (±7,5)	12,32 (±6,7)	0,54	13,57 (±7,9)	12,25 (±6,7)	0,60	13,20 (±4,9)	12,49 (±6,6)	0,73
Ovocitos media (±DE)	10,40 (±5,86)	9,24 (±6,15)	0,29	10,50 (±6,05)	9,46 (±6,10)	0,44	9,80 (±5,11)	8,70 (±6,32)	0,52
Ovocitos microinyectados media (±DE)	7,91 (±4,98)	6,67 (±4,52)	0,21	7,90 (±5,19)	6,73 (±4,60)	0,32	8 (±3,93)	6,50 (±4,37)	0,42
Ovocitos fecundados media (±DE)	5,15 (±3,29)	3,37 (±3,18)	0,00	5,21 (±3,37)	3,62 (±3,39)	0,00	4,80 (±3,11)	2,74 (±2,49)	0,11
Tasa fecundación media (±DE)	70,50 (±21,21)	49,12 (±33,42)	0,00	70,99 (±19,61)	52,60 (±33,84)	0,01	67,64 (±31,73)	40,40 (±31,14)	0,09
Embriones transferidos media (±DE)	1,95 (±0,46)	1,51 (±0,86)	0,00	1,94 (±0,50)	1,52 (±0,83)	0,01	2 (±0)	1,47 (±0,97)	0,25
Número de células media (±DE)	5,16 (±1,72)	4,73 (±1,99)	0,19	5,07 (±1,69)	4,76 (±1,96)	0,34	5,75 (±2,06)	4,64 (±2,10)	0,38
Grado media (±DE)	2,13 (±0,55)	2,19 (±0,73)	0,62	2,14 (±0,52)	2,15 (±0,75)	0,92	2 (±0,81)	2,33 (±0,65)	0,49

Tabla 39: Análisis bivariante de los ciclos ICSI respecto al embarazo



### 5.3.3. Recién nacido vivo

En el análisis bivalente respecto al resultado de RNV se analiza la relación entre las variables a estudio dependientes del varón (Tablas 40-43 A-B), biopsia testicular (Tabla 44), antecedentes personales y perfil hormonal de la mujer (Tabla 45) y los ciclos de ICSI llevados a cabo (Tabla 46). Existe asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre la variable final RNV con las variables: traumatismo testicular, ITUs, tamaño testicular, FSH, LH, número de muestras, motilidad, número de CT, AP, ovocitos fecundados, tasa de fecundación y embriones transferidos.

Antecedentes personales varón	RNV		p valor	GRUPO 0		p valor	GRUPO 1		p valor
	SI n(%)	NO n(%)		RNV SI n(%)	RNV NO n(%)		RNV SI n(%)	RNV NO n(%)	
Edad media ( $\pm$ DE)	36,45 ( $\pm$ 4,91)	35,91 ( $\pm$ 5,44)	0,26	36,62 ( $\pm$ 5,14)	35,92 ( $\pm$ 5,59)	0,26	35,25 ( $\pm$ 2,867)	35,84 ( $\pm$ 4,84)	0,97
Tipo Infertilidad n(%)									
1º	31 (8,4)	340 (91,6)	0,87	27 (8,9)	275 (91,1)	0,98	4 (5,8)	65 (94,2)	0,66
2º	1 (7,1)	13 (92,9)		1 (9,1)	10 (90,9)		0	3 (100)	
Tiempo infertilidad (años, media ( $\pm$ DE))	3,80 ( $\pm$ 2,50)	3,68 ( $\pm$ 2,43)	0,76	3,91 ( $\pm$ 2,65)	3,70 ( $\pm$ 2,58)	0,97	3 ( $\pm$ 1,41)	3,63 ( $\pm$ 1,75)	0,46
Enfermedades sistémicas									
SI	6 (7,6)	73 (92,4)	0,83	6 (8,8)	62 (91,2)	0,99	0	11 (100)	0,38
NO	25 (8,3)	275 (91,7)		21 88,8)	218 (91,2)		4 (6,6)	57 (93,4)	
Consumo alcohol									
SI	0	11 (100)	0,30	0	9 (100)	0,32	0	2 (100)	0,72
NO	32 (8,9)	328 (91,1)		28 (9,6)	263 (90,4)		4 (5,8)	65 (94,2)	
Consumo drogas									
SI	0	16 (100)	0,21	0	15 (100)	0,20	0	1 (100)	0,80
NO	32 (8,8)	331 (91,2)		28 (9,6)	264 (90,4)		4 (5,6)	67 (94,4)	
Consumo tabaco									
SI	11 (6,1)	168 (93,9)	0,11	8 (5,8)	29 (94,2)	0,06	3 (7,1)	39 (92,9)	0,48
NO	22 (10,6)	185 (89,4)		21 (11,9)	156 (88,1)		1 (3,3)	29 (96,7)	
Hernia inguinal									
SI	3 (15,8)	16 (84,2)	0,22	2 (13,3)	13 (86,7)	0,53	1 (25)	3 (75)	0,08
NO	28 (7,8)	329 (92,2)		25 88,7)	264 (91,3)		3 (4,4)	65 (95,6)	
Tumor testicular									
SI	0	3 (100)	0,60	0	2 (100)	0,65	0	1 (100)	0,80
NO	31 (8,3)	342 (91,7)		27 (8,9)	275 (91,1)		4 (5,6)	67 (94,4)	
Otras neoplasias									
SI	0	14 (100)	0,25	0	12 (100)	0,26	0	2 (100)	0,72
NO	31 (8,6)	330 (90,4)		27 (9,3)	264 (90,7)		4 (5,7)	66 (94,3)	
Criptorquidia									
NO	26 (8,1)	296 (91,9)	0,96	23 (8,9)	236 (91,1)	0,35	3 (4,8)	60 (95,2)	0,74
Unilateral	3 (7)	40 (93)		2 (5,9)	32 (94,1)		1 (11,1)	8 (88,9)	
Bilateral	1 (9,1)	10 (90,9)		1 (9,1)	10 (90,9)		-	-	
Trauma testicular									
SI	4 (25)	12 (75)	<b>0,01</b>	4 (33,3)	8 (66,7)	<b>0,00</b>	0	4 (100)	0,61
NO	27 (7,5)	335 (92,5)		23 (7,8)	271 (92,2)		4 (5,9)	64 (94,1)	
Torsión testicular									
SI	0	2 (100)	0,67	0	1 (100)	0,75	0	1 (100)	0,80
NO	31 (8,3)	342 (91,7)		27 (8,9)	275 (91,1)		4 (5,6)	67 (94,4)	
RT									
SI	0	10 (100)	0,33	0	9 (100)	0,34	0	1 (100)	0,80
NO	31 (8,5)	333 (91,5)		27 (9,2)	266 (90,8)		4 (5,6)	67 (94,4)	
QT									
SI	0	14 (100)	0,25	0	12 (100)	0,27	0	2 (100)	0,72
NO	31 (8,5)	333 (91,5)		27 (9,2)	267 (90,8)		4 (5,7)	66 (94,3)	
Orquitis urliana									
SI	4 (9,5)	38 (90,5)	0,29	3 (8,6)	32 (91,4)	0,95	1 (14,3)	6 (85,7)	0,28
NO	27 (8)	309 (92)		24 (8,9)	247 (91,1)		3 (4,6)	62 (95,4)	

Tabla 40-B: Análisis bivalente de los antecedentes personales del varón respecto a RNV

Antecedentes personales varón	RNV		p valor	GRUPO 0		p valor	GRUPO 1		p valor
	SI n(%)	NO n(%)		RNV SI n(%)	RNV NO n(%)		RNV SI n(%)	RNV NO n(%)	
<b>ITUs</b>									
SI	7 (28)	18 (72)	<b>0,00</b>	6 (28,6)	15 (71,4)	<b>0,00</b>	1 (25)	3 (75)	0,08
NO	24 (6,9)	325 (93,1)		21 (7,5)	260 (92,5)		3 (4,4)	65 (95,6)	
<b>Alteraciones erección</b>									
SI	3 (15,8)	16 (84,2)	0,22	3 (21,4)	11 (78,6)	0,09	0	5 (100)	0,57
NO	28 (7,9)	327 (92,1)		264 (91,7)	24 (8,3)		4 (6)	63 (94)	
<b>Hipogonadismo</b>									
SI	3 (12)	22 (88)	0,48	3 (15)	17 (85)	0,32	0	5 (100)	0,57
NO	28 (8)	321 (92)		24 (8,5)	258 (91,5)		4 (6)	63 (94)	
<b>Biopsia testicular previa</b>									
NO	29 (8,7)	304 (91,3)	0,37	25 (9,3)	245 (90,7)	0,47	4 (6,3)	59 (93,7)	0,76
SI, con espermatozoides	1 (2,7)	36 (97,3)		1 (3,3)	29 (96,7)		0	7 (100)	
SI, sin espermatozoides	0	4 (100)		0	3 (100)		0	1 (100)	

Tabla 40-A: Análisis bivariante de los antecedentes personales del varón respecto a RNV

Exploración física	RNV		p valor	GRUPO 0		p valor	GRUPO 1		p valor
	SI n(%)	NO n(%)		RNV SI n(%)	RNV NO n(%)		RNV SI n(%)	RNV NO n(%)	
<b>Tamaño testicular</b>									
Normal	23 (10,1)	205 (89,9)	0,11	20 (11,6)	153 (88,4)	<b>0,05</b>	3 (5,5)	52 (94,5)	0,92
Pequeño	6 (4,6)	124 (95,4)		5 (4,3)	112 (95,7)		1 (7,7)	12 (92,3)	
Atrófico/ausente	0	11 (100)		0	10 (100)		0	1 (100)	
<b>Varicocele</b>									
NO	24 (7,6)	292 (92,4)	0,30	21 (8,1)	239 (91,1)	0,76	3 (5,4)	53 (94,6)	0,35
G I	1 (8,3)	11 (91,7)		1 (9,1)	10 (90,9)		0	1 (100)	
G II	3 (9,7)	28 (90,3)		3 (13)	20 (87)		0	8 (100)	
G III	1 (11,1)	8 (88,9)		0	5 (100)		1 (25)	3 (75)	

Tabla 41: Análisis bivariante de la exploración física del varón respecto a RNV

Estudio genético	RNV		p valor	GRUPO 0		p valor	GRUPO 1		p valor
	SI n(%)	NO n(%)		RNV SI n(%)	RNV NO n(%)		RNV SI n(%)	RNV NO n(%)	
<b>Cariotipo</b>									
normal 46 XY	3 (8,7)	345 (91,3)	0,59	29 (9,4)	278 (90,6)	0,59	4 (5,6)	67 (94,4)	0,80
SK	0	5 (100)		0	5 (100)		0	0	
Otros	0	6 (100)		0	5 (100)		0	1 (100)	
<b>Microdel. Cr Y</b>									
SI	0	7 (100)	0,41	0	7 (100)	0,39	0	0	-
NO	33 (8,6)	349 (91,4)		29 (9,4)	281 (90,6)		4 (5,6)	68 (94,4)	

Tabla 42: Análisis bivariante del estudio genético del varón respecto a RNV

Espermiograma y laboratorio	RNV		p valor	GRUPO 0		p valor	GRUPO 1		p valor
	SI n(%)	NO n(%)		RNV SI n(%)	RNV NO n(%)		RNV SI n(%)	RNV NO n(%)	
<b>Volumen eyaculado</b> (media (±DE))	2,51 (±1,98)	2,89 (±1,63)	0,21	2,10 (±1,85)	2,84 (±1,61)	<b>0,04</b>	4,75 (±1,06)	3,11 (±1,71)	0,10
<b>pH</b> (media (±DE))	7,88 (±0,84)	7,91 (±1,16)	0,67	7,83 (±0,85)	7,87 (±1,25)	0,46	8,5 (-)	8,12	0,50
<b>Recuento</b> Azoospermia Algún espermatozoide	29 (9,1) 4 (5,6)	288 (90,9) 65 (94,4)	0,32	-	-	-	-	-	-
<b>Motilidad</b> SI NO	3 (12) 29 (8,3)	22 (88) 322 (91,7)	0,51	-	-	-	3 (12) 1 (2,3)	42 (97,7) 22 (88)	0,10

Tabla 43-A: Análisis bivariante del espermiograma y perfil hormonal del varón respecto a RNV

Espermograma y laboratorio	RNV		p valor	GRUPO 0		p valor	GRUPO 1		p valor
	SI n(%)	NO n(%)		RNV SI n(%)	RNV NO n(%)		RNV SI n(%)	RNV NO n(%)	
<b>Espermatozoides tras centrifugado</b>									
SI	4 (7)	53 (93)	0,66	-	-	-	4 (7)	53 (93)	0,42
NO	28 (8,8)	291 (91,2)					0	9 (100)	
<b>Motilidad tras centrifugado</b>									
SI	3 (9,4)	29 (90,6)	0,87	-	-	-	3 (9,4)	29 (90,6)	0,27
NO	29 (8,5)	311 (91,5)					1 (2,9)	33 (97,1)	
<b>Diagnóstico clínico</b>									
Azoospermia	29 (9,1)	288 (90,9)	0,57	-	-	-	-	-	-
OAT	3 (7,4)	38 (92,6)							
Criptozoospermia	1 (3,3)	29 (96,6)							
<b>FSH media (±DE) (mU/mL)</b>	7,11 (±4,16)	15,43 (±10,25)	<b>0,00</b>	7,15 (±4,34)	16,17 (±10,23)	<b>0,00</b>	6,79 (±3)	11,71 (±9,6)	0,48
<b>LH media (±DE) (mU/mL)</b>	5,4 (±2,84)	7,4 (±3,36)	<b>0,01</b>	5,19 (±2,99)	7,05 (±3,44)	<b>0,00</b>	6,56 (±1,69)	6,84 (±2,91)	0,59
<b>PRL media (±DE) (ng/mL)</b>	11,20 (±4,9)	12,44 (±7,70)	0,69	12,17 (±4,96)	12,40 (±6,27)	0,66	7 (±1,73)	12,60 (±12,73)	0,17
<b>Testosterona media (±DE) (ng/mL)</b>	4,91 (±1,85)	4,75 (±2)	0,67	5 (±2,04)	4,77 (±2,12)	0,56	4,39 (±0,53)	4,65 (±1,2)	0,65

Tabla 43-B: Análisis bivariante del espermograma y perfil hormonal del varón respecto a RNV

Biopsia testicular	RNV		p valor	GRUPO 0		p valor	GRUPO 1		p valor
	SI n(%)	NO n(%)		RNV SI n(%)	RNV NO n(%)		RNV SI n(%)	RNV NO n(%)	
<b>Tipo biopsia</b>									
TESE	32 (8,6)	338 (91,4)	0,08	28 (9,4)	270 (90,6)	0,08	4 (5,6)	68 (94,4)	0,50
Micro-TESE	1 (1,9)	53 (98,1)		1 (2)	48 (98)		0	5 (100)	
<b>Lado</b>									
Derecho	19 (7,6)	232 (92,4)	0,62	16 (8,3)	177 (91,7)	0,60	3 (5,2)	55 (94,8)	0,72
Izquierdo	8 (9)	81 (91)		8 (10)	72 (90)		0	9 (100)	
Bilateral	2 (4,4)	43 (95,6)		2 (4,8)	40 (95,2)		0	3 (100)	
<b>Estímulo hormonal</b>									
SI	2 (15,4)	11 (84,6)	0,31	2 (18,2)	9 (81,8)	0,24	0	2 (100)	0,73
NO	31 (7,7)	373 (92,3)		27 (8,2)	302 (91,8)		4 (5,3)	71 (94,7)	
<b>Nº incisiones (media ±DE)</b>	2,79 (±0,77)	2,79 (±1,01)	0,74	2,76 (±0,83)	2,77 (±1,05)	0,78	3 (±0)	2,87 (±0,86)	0,84
<b>Nº muestras (media ±DE)</b>	5,42 (±1,34)	6,85 (±2,95)	<b>0,00</b>	5,47 (±1,28)	6,96 (±3,15)	<b>0,01</b>	4,33 (±1,52)	6,42 (±1,86)	0,06
<b>Motilidad + n (%)</b>	28 (20,3)	110 (79,7)	<b>0,00</b>	24 (21,8)	86 (78,2)	<b>0,00</b>	4 (14,3)	24 (85,7)	<b>0,01</b>
<b>Amorfos n (%)</b>	0	28 (100)	0,14	0	19 (100)	0,22	0	9 (100)	0,45
<b>CT n (%)</b>									
1	12 (37,5)	63 (16,4)	<b>0,00</b>	9 (32,1)	46 (14,7)	<b>0,00</b>	3 (75)	17 (23,6)	0,12
2	3 (8,8)	31 (8,1)		2 (7,1)	27 (8,6)		1 (25)	4 (5,6)	
3	14 (43,8)	42 (10,9)		14 (50)	32 (10,2)		0	10 (13,9)	
4	3 (9,4)	9 (2,3)		3 (10,7)	5 (1,6)		0	4 (5,6)	
5	0	1 (0,3)		-	-		1 (1,4)	0	
<b>AP</b>									
No disponible	6 (6,5)	86 (93,5)	<b>0,00</b>	4 (5,8)	65 (94,2)	<b>0,00</b>	2 (8,7)	21 (91,3)	0,87
Normal	1 (14,3)	6 (85,7)		1 (16,7)	5 (83,3)		2 (7,7)	1 (100)	
HS	21 (16,8)	104 (83,2)		19 (19,2)	80 (80,8)		0	24 (92,3)	
SCO	2 (1,8)	107 (98,2)		2 (2)	99 (98)		0	8 (100)	
AM	1 (3,7)	26 (96,3)		1 (5,6)	17 (94,4)		0	9 (100)	
Atrofia	1 (2,9)	34 (97,1)		1 (3,4)	28 (96,6)		0	6 (100)	
Formas mixtas	1 (3,4)	28 (96,6)		1 (4)	24 (96)		0	4 (100)	

Tabla 44: Análisis bivariante de la biopsia testicular respecto a RNV

Antecedentes personales mujer	RNV		p valor	GRUPO 0		p valor	GRUPO 1		p valor
	SI n(%)	NO n(%)		RNV SI n(%)	RNV NO n(%)		RNV SI n(%)	RNV NO n(%)	
<b>Edad media (±DE)</b>	31,1 (±3,8)	31,3 (±3,6)	0,43	31,1 (±4)	31,7 (±3,6)	0,47	31,5 (±1,7)	31,8 (±3,4)	0,73
<b>Patología sistémica</b>									
DM	1 (12,5)	7 (87,5)	0,61	1 (14,3)	6 (85,7)	0,35	0	1 (100)	0,64
Obesidad	1 (4,5)	21 (95,5)		0	17 (100)		1 (20)	4 (80)	
Alteración endocrina	5 (17,2)	24 (7,5)		5 (20,8)	19 (79,2)		0	5 (100)	
Neoplasias	0	4 8100)		0	4 (100)		-	-	
ECV	0	2 (100)		0	2 (100)		-	-	
Otras	0	4 (100)		0	2 (100)		0	2 (100)	
<b>No patología</b>	26 (8,2)	293 (91,8)		23 (8,8)	237 (91,2)		3 (5,1)	56 (94,9)	
<b>Patología ginecológica</b>									
SOP	7 (8,6)	74 (91,4)	0,30	6 (9,1)	60 (9,9)	0,27	1 (6,7)	14 (93,3)	0,87
Factores uterinos	5 (16,7)	25 (83,3)		5 (20)	20 (80)		0	5 (100)	
Obstrucción tubárica	0	25 (100)		0	19 (100)		0	6 (100)	
Endometriosis	1 (5)	19 (95)		1 (6,7)	14 (93,3)		0	5 (100)	
Insuficiencia ovárica	0	8 (100)		0	8 (100)		-	-	
<b>No patología</b>	20 (8,9)	204 (91,1)		17 (9,3)	166 (90,7)		38 (92,7)	3 (7,3)	
<b>Perfil hormonal mujer media (± DE)</b>									
<b>FSH</b>	7,64 (±4,60)	9,27 (±7,53)	0,43	8,12 (±5,21)	9,68 (±8,25)	0,61	6,20 (±1,9)	7,86 (±4,04)	0,61
<b>AMH</b>	19,39 (±16,79)	14,10 (±18,46)	0,13	19,86 (±19,75)	11,85 (±15,89)	0,36	18 (±4,2)	24,15 (±25,78)	0,93

Tabla 45: Análisis bivariante de los antecedentes y valores de laboratorio de la mujer respecto a RNV

Ciclos ICSI	RNV n(%)		p valor	GRUPO 0		p valor	GRUPO 1		p valor
	SI n(%)	NO n(%)		Recién nacido vivo SI n(%)	Recién nacido vivo NO n(%)		Recién nacido vivo SI n(%)	Recién nacido vivo NO n(%)	
<b>Recuento folicular media (±DE)</b>	14,41 (±7,9)	12,18 (±6,5)	0,19	12,09 (±6,6)	14,35 (±8,2)	0,26	10 (±7,21)	12,38 (±6,5)	0,45
<b>Ovocitos media (±DE)</b>	10,93 (±6,25)	9,18 (±6,03)	0,16	9,35 (±6,10)	11,04 (±6,28)	0,23	9,35 (±6,10)	8,74 (±6,15)	0,64
<b>Ovocitos microinyectados media (±DE)</b>	8,18 (±5,37)	6,67 (±4,44)	0,22	8,20 (±5,50)	6,70 (±4,52)	0,28	8,00 (±5,19)	6,58 (±4,29)	0,56
<b>Ovocitos fecundados media (±DE)</b>	5,18 (±3,49)	3,45 (±3,16)	<b>0,00</b>	3,65 (±3,33)	5,36 (±3,56)	<b>0,01</b>	3,67 (±2,88)	2,94 (±2,64)	0,56
<b>Tasa fecundación media (±DE)</b>	70,02 (±23,09)	50,19 (±33,07)	<b>0,00</b>	71,16 (±21,13)	53,34 (±33,29)	<b>0,02</b>	60,53 (±42,08)	42,40 (±31,59)	0,45
<b>Embriones transferidos media (±DE)</b>	1,88 (±0,33)	1,54 (±0,88)	<b>0,03</b>	1,86 (±0,35)	1,56 (±0,85)	<b>0,06</b>	2 (±0)	1,50 (±0,95)	0,37
<b>Número de células media (±DE)</b>	5,18 (±1,78)	4,74 (±1,96)	0,24	5,12 (±1,75)	4,75 (±1,94)	0,35	6 (±2,82)	4,71 (±2,074)	0,49
<b>Grado embrionario media (±DE)</b>	2,17 (±0,54)	2,18 (±0,72)	0,95	2,15 (±0,54)	2,14 (±0,74)	0,24	2,50 (±0,70)	2,26 (±0,68)	0,66

Tabla 46: Análisis bivariante de los ciclos ICSI respecto a RNV

## 5.4. Análisis multivariante

### 5.4.1. Recuperación espermática

Siguiendo los pasos descritos en el apartado de material y métodos se describen a continuación dos modelos matemáticos obtenidos para la recuperación espermática teniendo en cuenta las variables dependientes del varón (Modelo 1) y de la biopsia testicular (Modelo 2).

#### 5.4.1.1. Modelo 1

En el **PASO 1** se han analizado una a una las **variables dependientes del varón** que ya mostraron significatividad en el estudio bivalente respecto a la recuperación espermática para identificar aquellas que reducen el valor del estadístico en Regresión Logística de forma significativa, siendo las variables: edad, tipo de infertilidad, otras neoplasias, QT, ITUs, alteraciones de la erección, tamaño testicular, varicocele, FHS, LH y pH seminal (Tabla 47).

Variables	Coef.	Err.Est	Test Wald	p valor	OR	OR inf.95%	OR sup.95%
<b>Edad</b>	0.063	0.022	8.638	<b>0.003</b>	1.065	1.021	1.111
<b>Tipo infertilidad</b> (ref. primaria)	2.435	1.055	5.327	<b>0.021</b>	11.418	1.444	90.310
<b>Otras neoplasias</b> (ref. No)	-1.575	0.783	4.042	<b>0.044</b>	0.207	0.045	0.961
<b>QT</b> (ref. No)	-1.582	0.783	4.080	<b>0.043</b>	0.206	0.044	0.954
<b>ITUs</b> (ref. No)	1.611	0.568	8.031	<b>0.005</b>	5.008	1.643	15.259
<b>Alt. erección</b> (ref. Normal)	1.424	0.662	4.631	<b>0.031</b>	4.156	1.135	15.209
<b>Tamaño test. global</b> (ref. Normal)							
Pequeño	-0.703	0.244	8.278	<b>0.004</b>	0.495	0.306	0.799
Atrofia/Ausente	-0.603	0.663	0.825	0.364	0.547	0.149	2.009
<b>Varicocele</b>	-0.695	0.238	8.508	<b>0.004</b>	0.499	0.313	0.796
G I	1.135	0.688	2.719	0.099	3.111	0.807	11.990
G II	0.067	0.436	0.024	0.877	1.069	0.455	2.511
G III	0.560	0.921	0.369	0.544	1.750	0.288	10.648
<b>FSH</b>	-0.089	0.016	28.997	<b>0.000</b>	0.915	8.886	0.945
<b>LH</b>	-0.197	0.048	16.855	<b>0.000</b>	0.822	0.748	0.902
<b>pH seminal</b>	-0.973	0.361	7.260	<b>0.007</b>	0.378	0.186	0.767

Tabla 47: Variables significativas respecto a los antecedentes del varón para el Modelo 1

Observamos que a mayor edad aumenta la probabilidad de recuperación espermática con una OR de 1,06. El tipo de infertilidad secundaria incrementa la probabilidad de recuperación espermática notablemente con una OR de 11,4 así como los antecedentes de ITUs con OR de 5 y las alteraciones de la erección con OR de 4. Los antecedentes de varicocele (sin diferencias según el grado), otras neoplasias distintas al tumor testicular o el tratamiento previo con QT reducen las probabilidades de recuperación positiva. Los pacientes con testículos de tamaño pequeño tienen menores probabilidades de recuperación espermática. Respecto a los

valores de FSH, LH y pH seminal su elevación reduce la probabilidad recuperación espermática en la biopsia.

En el **PASO 2** se realiza un ajuste conjunto de las variables. Con el 5% de significatividad vamos descartando una a una las variables que tienen mayor  $p$  valor. Tres variables parecían reducir significativamente el estadístico  $-2\text{LogL}$  (tiempo de infertilidad, PRL y microdeleciones del cromosoma Y) pero el ajuste en global al introducir alguna de éstas se debilitaba y no mejoraba la tasa de clasificación. Además, el estadístico Wald no respaldaba estas inclusiones, por tanto el modelo al que llegamos en el **PASO 3** incluye las variables **tamaño testicular, FSH, LH y pH seminal**.

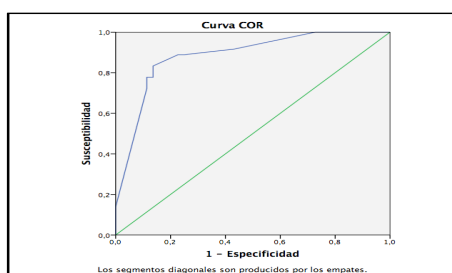
En el **PASO 4** observamos que el estadístico Wald muestra una significatividad superior al 5% para la variable LH. Sin embargo, el cambio en estadístico  $-2\text{LogL}$  al ajustar el modelo con las cuatro variables al eliminar LH, indica que la variable es significativa y mejora el modelo teniendo que ser retenida. Detectamos así la interacción entre las variables tamaño testicular y nivel de LH con coeficiente estimado significativo y positivo. La interpretación que damos a esta interacción es que a pesar de que el tamaño testicular pequeño o atrófico reduce significativamente la probabilidad de recuperación espermática, si se combina con niveles de LH altos la corrige al alza. Es decir, niveles altos de LH reducen significativamente la probabilidad de recuperación espermática respecto a niveles bajos, al igual que un tamaño testicular pequeño/atrófico respecto al tamaño testicular normal. Sin embargo este efecto hay que corregirlo al unir los dos niveles menos favorecedores para computar la probabilidad final, así sigue reduciendo la probabilidad de recuperación espermática positiva pero no es la suma de cada variable. Finalmente llegamos al **Modelo 1** que incluye las variables **tamaño testicular, FSH, LH y pH seminal, y la interacción LH \* tamaño testicular**, con una clasificación correcta del 85% de los pacientes (Tabla 48):

Variable	Coef	Err.Est	Chi <sup>2</sup>	$p$ valor	OR	OR inf.95%	OR sup.95%
<b>Tamaño test. global</b> (ref. Normal)	-3.268	0.969	11.380	<b>0.001</b>	0.038	0.006	0.254
<b>FSH</b>	-2.484	0.935	7.062	<b>0.008</b>	0.083	0.013	0.521
<b>LH</b>	-3.498	1.446	5.850	<b>0.016</b>	0.030	0.002	0.515
<b>pH seminal</b>	-3.058	1.239	6.086	<b>0.014</b>	0.047	0.004	0.533
<b>Tamaño test. * LH</b>	5.895	2.056	8.219	<b>0.004</b>	363.113	6.455	20426.599
<b>Constante</b>	13.748	4.249	10.468	<b>0.001</b>	934287.70		

Tabla 48: Variables finales incluidas en el Modelo 1

### Validación interna

Para el Modelo 1 que analiza la recuperación espermática hemos obtenido que el AUC del análisis ROC presenta un valor de **0,885** (Gráfica 1). La calibración según la prueba de Hosmer y Lemeshow es de 0,968 indicando un buen ajuste.



Gráfica 1: Modelo 1, representación AUC ROC

## Puntuaciones de riesgo

Considerando los niveles que nos ha proporcionado la técnica de **cut-off** llegamos al modelo multivariante siguiente (Tabla 49).

Variable	Coef	Err.Est	Chi <sup>2</sup>	p valor	OR	OR inf.95%	OR sup.95%
<b>Tamaño Test.</b> (ref. normal)	-1.640	0.638	6.614	<b>0.010</b>	0.194	0.056	0.677
<b>FSH</b> (ref. <12.5)	-1.513	0.713	4,500	<b>0.034</b>	0.220	0.054	0.891
<b>LH</b> (ref. <7.7)	-1.066	0.845	1.592	0.207	0.345	0.066	1.803
<b>pH</b> (ref. <8.2)	-2.086	1.028	4.118	<b>0.042</b>	0.124	0.017	0.931
<b>Constante</b>	3.056	1.052	8.442	<b>0.004</b>	21.253		

Tabla 49: Modelo 1 ajustado según técnica de *cut-off*

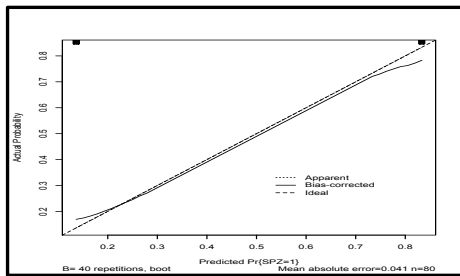
Se han obtenido diferentes puntuaciones para las variables tamaño testicular, FSH, LH y pH (Tabla 50). Con la suma de las mismas clasificamos a los pacientes en función de las probabilidades de recuperación espermática. Se obtuvo que el valor de cuatro puntos en el *score* diferencia entre probabilidad baja (menos de 4 puntos, probabilidad de 13,6%) y alta (mayor o igual a 4 puntos, probabilidad de 83,3%) de recuperación espermática.

Variable	Puntuación
<b>Tamaño testicular</b>	
Normal	<b>2</b>
Pequeño/Atrofia/Ausencia	<b>0</b>
<b>FSH</b>	
>12.5	<b>0</b>
<=12.5	<b>1</b>
<b>LH</b>	
>7.7	<b>0</b>
<=7.7	<b>1</b>
<b>pH</b>	
≤8.2	<b>0</b>
>8.2	<b>2</b>

Tabla 50: Modelo 1 según las puntuaciones de riesgo

Por ejemplo: un paciente con unos testículos pequeños (0 puntos), FSH de 27 ng/mL (0 puntos), LH de 11 ng/mL (0 puntos) y pH seminal de 7,9 (0 puntos) sumaría 0 puntos y según el Modelo 1 tendría una probabilidad baja (13,6%) de recuperación espermática en la biopsia.

Para la validación del modelo según puntuaciones de riesgo hemos realizado **bootstrapping** obteniendo un Índice de Concordancia de **0,969** (Gráfica 2).



Gráfica 2: Representación gráfica de la validación del Modelo 1 según puntuaciones de riesgo

#### 5.4.1.2. Modelo 2

En el **PASO 1** se han analizado una a una las **variables dependientes de la biopsia testicular** para identificar aquellas que reducen el valor del estadístico en Regresión Logística de forma significativa, siéndolo las variables tipo de biopsia, lado y formas amorfas (Tabla 51).

Variables	Coef.	Err.Est	Test Wald	p valor	OR	OR inf.95%	OR sup.95%
<b>Tipo Biopsia</b> (ref. TESE)	-0.665	0.318	4.,367	<b>0.037</b>	0.514	0.275	0.960
<b>Lado</b> (ref. derecho)							
Izquierdo	0.098	0.266	0.136	0.712	1.103	0.655	1.860
Bilateral	-0.745	0.358	4.340	<b>0.037</b>	0.475	0.236	0.957
<b>Lado</b> (ref.unilateral)	-0.774	0.349	4.915	<b>0.027</b>	0.461	0.233	0.914
<b>Formas amorfas</b> (ref. No)	1.597	0.576	7.696	<b>0.006</b>	4.037	1.598	15.257

Tabla 51: Variables significativas respecto a la biopsia testicular para el Modelo 2

Según tipo de biopsia observamos que con una OR de 0,54 resulta menos probable la recuperación espermática cuando se realiza micro-TESE. Respecto a las formas amorfas obtenemos una OR de 4 lo cual indica que aumenta las probabilidades de recuperación espermática, pero debido a que se trata de una característica intrínseca a los propios espermatozoides recuperados (no puede haber formas amorfas si no se recuperan los mismos) se decide descartar esta variable para los siguientes pasos. Por otra parte, si consideramos la variable lado de la biopsia con tres niveles (lado derecho, izquierdo y bilateral) observamos que la OR es significativa cuando la biopsia es bilateral respecto al lado derecho de referencia pero no se observa esta significatividad en la recuperación espermática del lado izquierdo respecto al derecho. Por tanto, agrupamos estos niveles y definimos la variable en unilateral o bilateral. Así observamos que la biopsia bilateral presenta menor probabilidad de recuperación espermática.



En el **PASO 2** se realiza un ajuste conjunto de las variables. Con el 5% de significatividad vamos descartando una a una las variables que tienen mayor  $p$  valor, y se obtiene como posibles candidatas lado y tipo de biopsia. Ambas variables están íntimamente asociadas, ya que el 94,9% de los casos con biopsia unilateral se sometieron a una TESE mientras que el 83,3% de los casos con biopsia bilateral a una Micro-TESE, por tanto la información que aporta una de ellas está recogida en la otra lo cual se estudia detalladamente en la siguiente tabla (Tabla 52):

Tabla cruzada Lado biopsia Unilateral/Bilateral*Tipo Biopsia					
			Tipo Biopsia		Total
			TESE	Micro-TESE	
Lado biopsia Unilateral/ Bilateral	Unilateral	Recuento	259	14	273
		% dentro de Lado biopsia Uni/Bi	94,9%	5,1%	100%
		% dentro de Tipo Biopsia	97,4%	28,6%	86,7%
	Bilateral	Recuento	7	35	42
		% dentro de Lado biopsia Uni/Bi	16,7%	83,3%	100%
		% dentro de Tipo Biopsia	2,6%	71,4%	13,3%
Total		Recuento	266	49	315
		% dentro de Lado biopsia Uni/Bi	84,4%	15,6%	100%
		% dentro de Tipo Biopsia	100%	100%	100%

Tabla 52: Tabla cruzada para estudio de las variables lado y tipo de biopsia en el Modelo 2

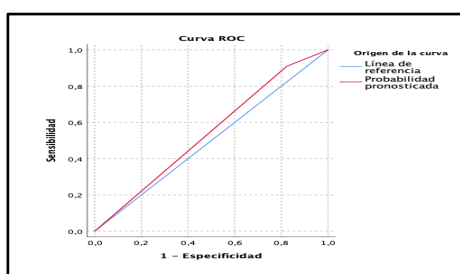
Puesto que como vemos el lado y el tipo de biopsia están altamente asociadas, tras los **PASOS 3 y 4** obtenemos el modelo con una única variable para el **Modelo 2** con **lado de la biopsia**, con una clasificación correcta del 54% de los pacientes (Tabla 53):

Variables	Coef	Err.Est	Chi <sup>2</sup>	p valor	OR	OR inf.95%	OR sup.95%
Lado Biopsia (ref. unilateral)	-0.774	0.349	4.915	<b>0.027</b>	0.461	0.233	0.914
Constante	0.081	0.121	0.443	0.506	1.084		

Tabla 53: Variables finales incluidas en el Modelo 2

### Validación interna

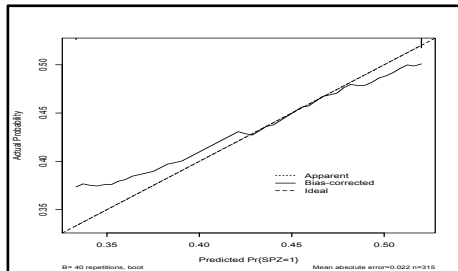
Al tratarse de una única variable dicotómica no podemos utilizar el test de Hosmer y Lemeshow para su validación. Para el Modelo 2 recuperación espermática según los datos de la propia biopsia hemos obtenido que el AUC del análisis ROC presenta un valor de **0,543** (Gráfica 3):



Gráfica 3: Modelo 2, representación AUC ROC

### Puntuaciones de riesgo

Considerando si la biopsia testicular llevada a cabo ha sido unilateral o bilateral clasificamos a los pacientes con diferente probabilidad de recuperación espermática. Destacamos que la bilateralidad representa un peor pronóstico, es decir, es más probable recuperar espermatozoides cuando TESE es unilateral frente a la biopsia bilateral, siendo del 52,01% frente al 33,3% respectivamente. Para la validación mediante **bootstrapping** hemos obtenido un Índice de Concordancia de **0,684** (Gráfica 4).



Gráfica 4: Representación gráfica de la validación del Modelo 2 según puntuaciones de riesgo

### 5.4.2. Embarazo

Siguiendo los pasos descritos en el apartado de material y métodos se describen a continuación cuatro modelos matemáticos obtenidos teniendo en cuenta las variables significativas dependientes del varón y la mujer (Modelos 3 y 4), de la biopsia testicular (Modelo 5) y de los ciclos ICSI (Modelo 6) respecto a la probabilidad final de obtener embarazo.

#### 5.4.2.1. Modelos 3 y 4

En el **PASO 1** se han analizado una a una las **variables dependientes del varón y la mujer** para identificar aquellas que reducen el valor del estadístico en Regresión Logística de forma significativa, siendo las variables hernia inguinal, traumatismo testicular, tamaño testicular, ITUs, FSH y LH (Tabla 54).

Variables	Coef.	Err.Est	Test Wald	p valor	OR	OR inf.95%	OR sup.95%
<b>Hernia Inguinal</b> (ref. No)	1.261	0.618	4.165	<b>0.041</b>	3.529	1.051	11.845
<b>Trauma testicular</b> (ref. No)	1.598	0.645	6.144	<b>0.013</b>	4.944	1.397	17.498
<b>Tamaño test. global</b> (ref. Normal)							
Pequeño	-1.283	0.507	6.399	<b>0.011</b>	0.277	0.103	0.749
Atrofia/Ausente	-19.377	12710.1	0.000	0.999	0.000	0.000	---
<b>ITUs</b>	1.678	0.510	10.834	<b>0.001</b>	5.354	1.971	14.541
<b>FSH</b>	-0.178	0.046	15.195	<b>0.000</b>	0.837	0.765	0.915
<b>LH</b>	-0.299	0.089	11.247	<b>0.001</b>	0.741	0.622	0.883

Tabla 54: Variables dependientes del varón y la mujer respecto al embarazo para los Modelos 3 y 4

Observamos que los pacientes con antecedentes de hernia inguinal intervenida, traumatismo testicular y aquellos con ITUs muestran mayor probabilidades de alcanzar un embarazo con unas OR entre 3-5. Los pacientes con tamaño testicular pequeño o atrófico/ausente tienen menos probabilidades de lograr embarazo respecto a los pacientes con tamaño testicular normal. El aumento en los niveles de FSH y LH reducen las probabilidades embarazo. Ninguna de las variables asociadas a características de la mujer han resultado significativas.

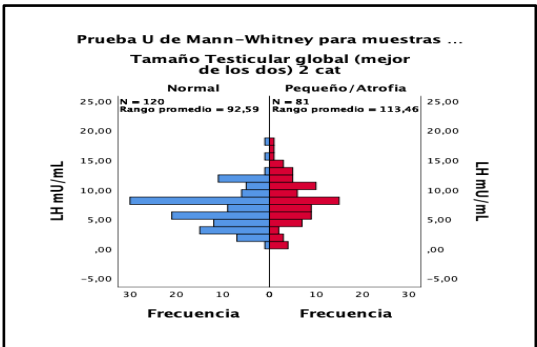
En el **PASO 2** se realiza un ajuste conjunto de las variables. Con el 5% de significatividad vamos descartando una a una las variables que tienen mayor  $p$  valor, obteniendo como posibles candidatas por un lado **tamaño testicular y FSH (Modelo 3)** y por otro lado **FSH y LH (Modelo 4)**. Observamos que todas estas variables por ellas mismas son significativas para la predicción de embarazo, pero las variables LH y tamaño testicular juntas en un mismo modelo producen un mal ajuste global. Sin embargo, hay una fuerte asociación entre ellas indicando que la información que una aporta también incluye la de las otras. Por ello a continuación estudiamos mediante tablas de contingencia y representación gráfica la relación entre estas tres variables.

Respecto a la **relación entre LH y tamaño testicular** el modelo muestra significación estadística. Observamos que la media de LH es inferior en el grupo de tamaño testicular normal siendo de 6,80 ( $\pm 3,16$ ) mU/mL frente a 8,08 ( $\pm 3,82$ ) mU/mL ( $p=0,01$ ) (Tabla 55).

	Tamaño Testicular	N	Media	Desviación	Desv. Error promedio	$p$ valor
LH mU/mL	Normal	120	6,7962	3,15755	,28824	0,01
	Pequeño/Atrofia	81	8,0815	3,81530	,42392	

Tabla 55: Relación entre LH y tamaño testicular

Observamos en la siguiente gráfica que la distribución de la frecuencia de valores de LH queda más concentrada en tamaño testicular pequeño (Gráfica 5).



Gráfica 5: Representación gráfica de la relación entre LH y tamaño testicular

Si consideramos la variable LH con el punto de corte en 5,2 mU/mL indicado por la técnica de *cut-off*, el estadístico  $\chi^2$  no muestra asociación ( $p=0,174$ ). La distribución de estos grupos frente a los del tamaño testicular quedan recogidos a continuación. Observamos que dentro del grupo de pacientes con nivel de LH menor de 5,2 mU/mL, dos tercios de los pacientes (el 66,7%) tienen un tamaño testicular normal, mientras que el tercio restante (el 33,3%) pertenecen al grupo de tamaño testicular pequeño/atrofia. En el caso del grupo con LH mayor o igual a 5,2 mU/mL se distribuyen más equitativamente puesto que el 56,5% tienen un tamaño testicular normal y el 43,5% pequeño o atrófico (Tabla 56).

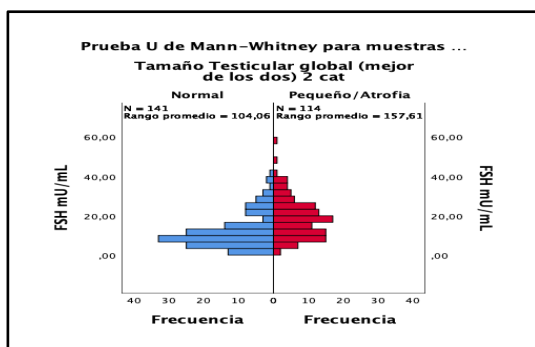
Tabla cruzada LH corte criterio ROC*Tamaño Testicular					
			Tamaño Testicular		Total
			Normal	Pequeño/ Atrofia	
LH corte criterio ROC	LH < 5,2	Recuento	42	21	63
		% dentro de LH corte criterio ROC	66,7%	33,3%	100%
		% dentro de Tamaño Testicular global (mejor de los dos) 2 cat	35,0%	25,9%	31,3%
	LH>= 5,2	Recuento	78	60	138
		% dentro de LH corte criterio ROC	56,5%	43,5%	100%
		% dentro de Tamaño Testicular global (mejor de los dos) 2 cat	65,0%	74,1%	68,7%
Total		Recuento	120	81	201
		% dentro de LH corte criterio ROC	59,7%	40,3%	100%
		% dentro de Tamaño Testicular global (mejor de los dos) 2 cat	100%	100%	100%

Tabla 56: Distribución de grupos según valores de LH y tamaño testicular

Respecto a la **relación entre FSH y tamaño testicular** el modelo muestra significación estadística. En este caso la diferencia es más notable en el grupo de tamaño testicular normal con una FSH de 12,27 ( $\pm 8.61$ ) mU/mL frente a 19,08 ( $\pm 10.22$ ) mU/mL del grupo pequeño o atrófico ( $p=0,01$ ) (Tabla 57). De forma gráfica la distribución de los valores de FSH según el tamaño testicular también muestra esta diferencia (Gráfica 6).

	Tamaño Testicular	N	Media	Desviación	Desv. Error promedio	p valor
FSH mU/mL	Normal	141	12,273	8,61213	,72527	0,01
	Pequeño/Atrofia	114	19,085	10,22136	,95732	

Tabla 57: Relación entre FSH y tamaño testicular



Gráfica 6: Representación gráfica de la relación entre FSH y tamaño testicular

Si consideramos la variable FSH con el punto de corte en 10,10 mU/mL indicado por la técnica de *cut-off*, la distribución de estos grupos frente a los del tamaño testicular quedan recogidos a continuación. Destaca que dentro del grupo de pacientes con nivel de FSH menor de 10,1 mU/mL el 75% tienen un tamaño testicular normal. En el caso del grupo con FSH mayor o igual a 10,1 mU/mL se distribuyen más equitativamente, el 42,7% tienen tamaño normal y el 57,3% pequeño/atrófico. El estadístico  $\chi^2$  marca una fuerte asociación entre las variables ( $p < 0,001$ ) (Tabla 58).

Tabla cruzada FSG corte criterio ROC*Tamaño Testicular					
			Tamaño Testicular		Total
			Normal	Pequeño/ Atrofia	
FSH corte criterio ROC	FSH < 10,10	Recuento	74	24	98
		% dentro de FSG corte criterio ROC	75,5%	24,5%	100%
		% dentro de Tamaño Testicular global (mejor de los dos) 2 cat	52,5%	21,1%	38,4%
	FSH >= 10,10	Recuento	67	90	157
		% dentro de FSG corte criterio ROC	42,7%	57,3%	100%
		% dentro de Tamaño Testicular global (mejor de los dos) 2 cat	47,5%	78,9%	61,6%
Total		Recuento	141	114	255
		% dentro de FSG corte criterio ROC	55,3%	44,7%	100%
		% dentro de Tamaño Testicular global (mejor de los dos) 2 cat	100%	100%	100%

Tabla 58: Distribución de grupos según valores de FSH y tamaño testicular

A pesar de la fuerte relación entre el tamaño testicular con los valores de FSH y LH, en la regresión multivariante observamos que LH no aporta más información al resultado final de embarazo respecto a FSH y tamaño testicular por lo que no se incluyen las tres variables juntas sino que se construyen dos modelos por separado con resultados similares, aunque dado el tamaño muestral y su resultado el Modelo 3 sería más adecuado (Tabla 59):

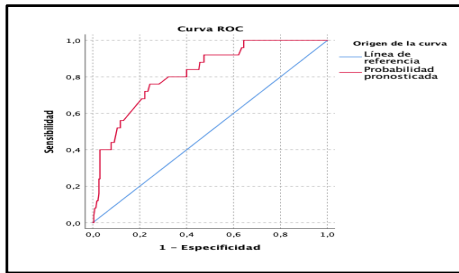
**Modelo 3:** Incluye las variables **FSH y tamaño testicular**, clasifica correctamente al 90,2% de los pacientes (Tabla 59):

Variable	Coef	Err.Est	Chi <sup>2</sup>	p valor	OR	OR inf.95%	OR sup.95%
Tamaño Test. (ref. Normal)	-1.232	0.655	3.537	0.060	0.292	0.081	1.053
FSH	-0.163	0.049	11.025	<b>0.001</b>	0.850	0.772	0.935
Constante	-0.169	0.440	0.147	<b>0.000</b>	0.845		

Tabla 59: Variables finales incluidas en el Modelo 3

### Validación interna

Para el Modelo 3 sobre la probabilidad de embarazo, hemos obtenido que el AUC del análisis ROC presenta un valor de **0,821** (Gráfica 7). La calibración según la prueba de Hosmer y Lemeshow es de 0,258 indicando un buen ajuste:



Gráfica 7: Modelo 3, representación AUC ROC

### Puntuaciones de riesgo

Considerando los niveles que nos ha proporcionado la técnica de **cut-off** para la variable FSH llegamos al modelo multivariante siguiente (Tabla 60).

Variable	Coef	Err.Est	Chi <sup>2</sup>	p valor	OR	OR inf.95%	OR sup.95%
<b>Tamaño Test.</b> (ref. normal)	-1.430	0.650	4.837	<b>0.028</b>	0.239	0.067	0.856
<b>FSH</b> (ref. <10.1)	-1.711	0.534	10284	<b>0.001</b>	0.181	0.514	0.891
<b>Constante</b>	-1.116	0.264	17.865	<b>0.000</b>	0.328		

Tabla 60: Modelo 3 ajustado según técnica de *cut-off*

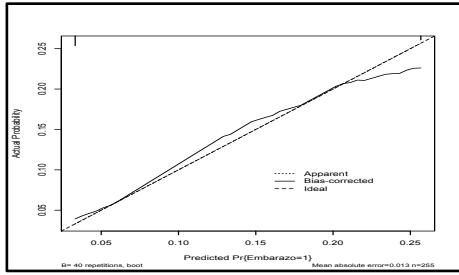
Al asignar puntuaciones de riesgo según las variables tamaño testicular y los niveles de FSH con la suma de las mismas se obtienen probabilidades baja (0-1 puntos, 3,3%) o alta (2 puntos, 25,7%) para conseguir embarazo (Tabla 61).

Variable	Puntuación
<b>Tamaño Testicular</b>	
Normal	<b>1</b>
Pequeño/Atrofia/Ausencia	<b>0</b>
<b>FSH</b>	
< 10.1	<b>1</b>
≥ 10.1	<b>0</b>

Tabla 61: Modelo 3 según las puntuaciones de riesgo

Por ejemplo: un paciente con tamaño testicular normal (1 punto) y la FSH de 15 ng/mL (0 puntos) presenta una puntuación total de 1 punto según el Modelo 3 por lo que tendría una probabilidad baja de lograr embarazo.

Para la validación de las puntuaciones de riesgo del Modelo 3 mediante **bootstrapping** hemos obtenido un Índice de Concordancia de **0,909** (Gráfica 8).



Gráfica 8: Representación gráfica de la validación del Modelo 3 según puntuaciones de riesgo

**Modelo 4:** Incluye las variables **FSH** y **LH**, clasifica correctamente al 90,1% de los pacientes

(Tabla 62):

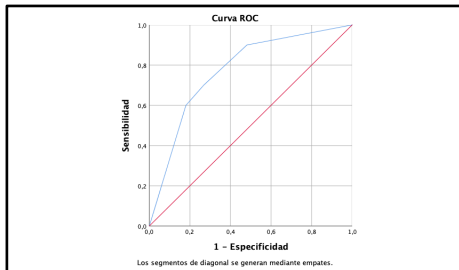
Variable	Coef	Err.Est	Chi <sup>2</sup>	p valor	OR	OR inf.95%	OR sup.95%
<b>FSH</b>	-0.174	0.071	5.965	<b>0.015</b>	0.841	0.731	0.966
<b>LH</b>	-0.093	0.112	0.690	0.406	0.911	0.731	1.135
<b>Constante</b>	0.040	0.556	0.005	0.943	1.041		

Tabla 62: Variables finales incluidas en el Modelo 4

### Validación interna

Para el Modelo 4 hemos obtenido un AUC del análisis ROC con un valor de **0,796** (Gráfica 9).

La calibración según la prueba de Hosmer y Lemeshow es de 0,020, buen ajuste.



Gráfica 9: Modelo 4, representación AUC ROC

### Puntuaciones de riesgo

Considerando los niveles que nos ha proporcionado la técnica de **cut-off** llegamos al modelo multivariante siguiente para embarazo (Tabla 63).

Variable	Coef	Err.Est	Chi <sup>2</sup>	p valor	OR	OR inf.95%	OR sup.95%
<b>FSH</b> (ref. <10.1)	-1.320	0.615	4.605	<b>0.032</b>	0.267	0.080	0.892
<b>LH</b> (ref. <5.2)	-1.405	0.547	6.592	<b>0.010</b>	0.245	0.084	0.717
<b>Constante</b>	-0.972	0.322	9.147	<b>0.002</b>	0.378		

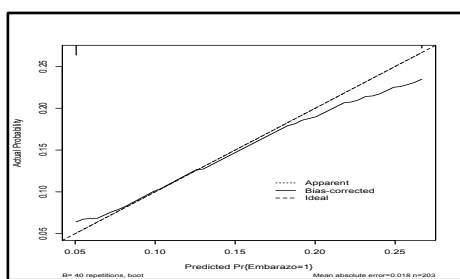
Tabla 63: Modelo 4 reajustado según técnica de *cut-off*

Al asignar puntuaciones de riesgo según los niveles de FSH y LH se obtiene con la suma de las mismas probabilidades baja (0-1 puntos, 37,8%) o alta (2 puntos, 22,2%) para conseguir embarazo (Tabla 64).

Variable	Puntuación
<b>LH</b>	
< 5.2	<b>1</b>
≥ 5.2	<b>0</b>
<b>FSH</b>	
< 10.1	<b>1</b>
≥ 10.1	<b>0</b>

Tabla 64: Modelo 4 según las puntuaciones de riesgo

Para la validación mediante **bootstrapping** hemos obtenido un Índice de Concordancia de **0,872** (Gráfica 10).



Gráfica 10: Representación gráfica de la validación del Modelo 4 según puntuaciones de riesgo

#### 5.4.2.2. Modelo 5

En el **PASO 1** se han analizado una a una las **variables dependientes la biopsia testicular** respecto a la probabilidad de lograr embarazo para identificar aquellas que reducen el valor del estadístico en Regresión Logística de forma significativa. Obtenemos una única posible candidata, la variable **número de CT** obtenidos durante la biopsia (Tabla 65).

Variables	Coef.	Err.Est	Test Wald	p valor	OR	OR inf.95%	OR sup.95%
número CT	0.996	0.159	39.454	<b>0.000</b>	2.708	1.984	3.695

Tabla 65: Variables significativas respecto a la biopsia testicular para la variable final embarazo

En el **PASO 2** se realiza un ajuste conjunto de las variables. Con el 5% de significatividad vamos descartando una a una las variables que tienen mayor *p* valor. Al haber una única variable significativa el resto de pasos se reducen. En los **PASOS 3 y 4**, comprobamos si en presencia de ésta alguna otra variable resulta significativa, sin serlo finalmente. Por lo tanto obtenemos el **Modelo 5** con la variable **número de CT**, este modelo clasifica correctamente al 90% de los pacientes:

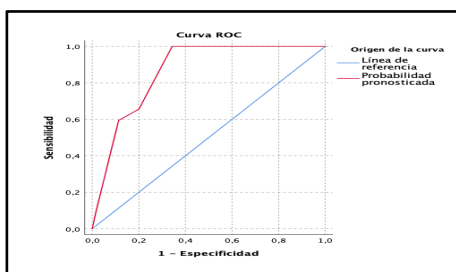


Variable	Coef	Err.Est	Chi <sup>2</sup>	p valor	OR	O.R inf.95%	O.R sup.95%
número CT	0.996	0.159	39.454	<b>0.000</b>	2.708	1.984	3.695
Constante	-3.721	0.386	92.747	<b>0.000</b>	0.024		

Tabla 66: Variables finales incluidas en el Modelo 5

### Validación interna

Para el Modelo 5 hemos obtenido un AUC del análisis ROC con un valor de **0,846** (Gráfica 11). La calibración según la prueba de Hosmer y Lemeshow indica un mal ajuste de los datos, esto puede ser debido a que si se han recuperado 0 CT el resultado será siempre no embarazo sesgando el contraste de los valores observados y esperados. Al no ser adecuada para este caso se lleva a cabo la prueba  $R^2$  de Cox y Snell obteniendo buen ajuste con valor de 0,131:



Gráfica 11: Modelo 5, representación AUC ROC

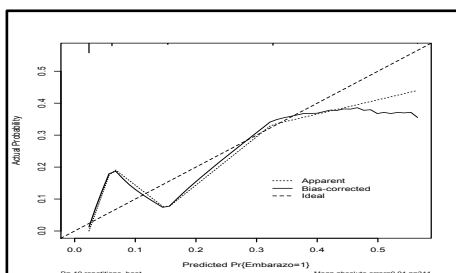
### Puntuaciones de riesgo

En este caso calculamos la probabilidad de embarazo según el número de CT obtenidos en la biopsia testicular de 1 a 4 (Tabla 67).

Nº CT	1	2	3	4
Probabilidad embarazo	6,15%	15,07%	32,45%	56,54%

Tabla 67: Modelo 5, probabilidad de embarazo según el número de CT

Para la validación mediante **bootstrapping** hemos obtenido un Índice de Concordancia de **0,906** (Gráfica 12).



Gráfica 12: Representación gráfica de la validación del Modelo 5 según puntuaciones de riesgo

### 5.4.2.3. Modelo 6

En el **PASO 1** se han analizado una a una las **variables relacionadas con los ciclos ICSI** respecto a la probabilidad de lograr embarazo para identificar aquellas que reducen el valor del estadístico en Regresión Logística de forma significativa. Obteniendo las variables: ovocitos fecundados, embriones transferidos y TF (Tabla 68).

Variable	Coef	Err.Est	Wald	p valor	OR	OR inf.95%	OR sup.95%
Ovocitos Fecundados	0,127	0,060	4,458	<b>0,035</b>	1,315	1,009	1,277
Embriones transferidos	0,808	0,326	6,158	<b>0,013</b>	2,244	1,185	4,248
TF	0,021	0,008	6,868	<b>0,009</b>	1,021	1,005	1,037

Tabla 68: Variables significativas respecto a los ciclos ICSI para la variable final embarazo

Observamos que las variables ovocitos fecundados, embriones transferidos y TF se relacionan significativamente con la probabilidad de alcanzar embarazo. En particular observamos que a medida que aumenta su valor también aumenta la probabilidad de alcanzar un embarazo con unas OR entre 1-2.

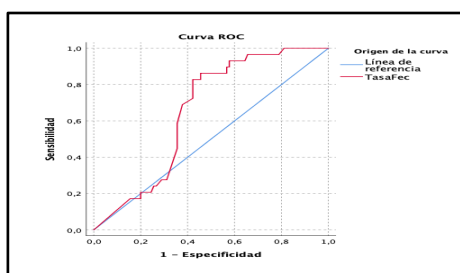
En el **PASO 2** se realiza un ajuste conjunto de las variables. Con el 5% de significatividad vamos descartando una a una las variables que tienen mayor *p* valor y llegamos a un modelo con únicamente una variable, la **TF**. Al haber una única variable significativa el resto de pasos se reducen. En los **PASOS 3 y 4** comprobamos si en presencia de ésta alguna otra variable resulta significativa, sin serlo finalmente. Por lo tanto obtenemos el **Modelo 6** con la variable **TF**. Este modelo clasifica correctamente al 75,6% de los pacientes. Las estimaciones nos indican que por cada punto que aumenta la TF también aumenta la probabilidad de embarazo en un 2,1% (Tabla 69):

Variable	Coef	Err.Est	Chi <sup>2</sup>	p valor	OR	OR inf.95%	OR sup.95%
TF	0.021	0.008	6.868	<b>0.009</b>	1.021	1.005	<b>1.037</b>
Constante	-2.413	0.571	17.829	<b>0.000</b>	0.090		

Tabla 69: Variables finales incluidas en el Modelo 6

### Validación interna

Para el Modelo 6 de embarazo en función de las variables dependientes de los ciclos ICSI, hemos obtenido un AUC del análisis ROC con un valor de **0,654** (Gráfica 13). La calibración según la prueba de Hosmer y Lemeshow es buena con un resultado de 0,048.



Gráfica 13: Modelo 6, representación AUC ROC

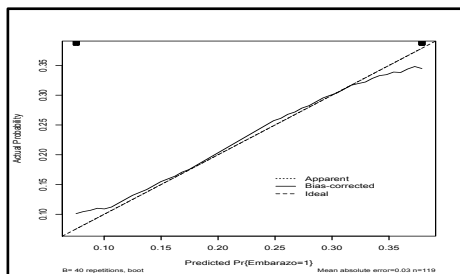
### Puntuaciones de riesgo

Considerando los niveles que nos ha proporcionado la técnica de **cut-off** llegamos al modelo multivariante siguiente (Tabla 70). Si la TF es mayor o igual a 55,5% la probabilidad de embarazo es alta (37,88%) y si la TF es menor de 55,5% ésta es baja (7,55%).

Variable	Coef	Err.Est	Chi <sup>2</sup>	p valor	OR	OR inf.95%	OR sup.95%
TF (ref. TF <55.5)	2.011	0.579	12.077	<b>0.001</b>	7.470	2.403	<b>23.217</b>
Constante	-2.506	0.520	23.215	<b>0.000</b>	0.082		

Tabla 70: Modelo 6 ajustado según técnica de *cut-off*

Para la validación del modelo según puntuaciones de riesgo hemos realizado **bootstrapping** obteniendo un Índice de Concordancia de **0,882** (Gráfica 14).



Gráfica 14: Representación gráfica de la validación del Modelo 6 según puntuaciones de riesgo

### 5.4.3. Recién nacido vivo

Una vez analizada la probabilidad de recuperación espermática y embarazo pasamos a analizar la probabilidad de RNV. Siguiendo los pasos descritos en el apartado de material y métodos se describen a continuación tres modelos matemáticos obtenidos teniendo en cuenta las variables significativas dependientes del varón y la mujer (Modelo 7), de la biopsia testicular (Modelo 8) y los ciclos ICSI (Modelo 9) respecto a la probabilidad final de obtener RNV.

#### 5.4.3.1. Modelo 7

En el **PASO 1** se han analizado una a una las **variables dependientes del varón y la mujer** para identificar aquellas que reducen el valor del estadístico en Regresión Logística de forma significativa, siendo: traumatismo testicular, ITUs, tamaño testicular, FSH y LH (Tabla 71):

Variables	Coef.	Err.Est	Test Wald	p valor	OR	OR inf.95%	OR sup.95%
Trauma testicular	1.773	0.650	7.450	<b>0.006</b>	5.891	1.649	21.051
ITUs	1.600	0.534	8,987	<b>0.003</b>	4.952	1.740	14.095
Tamaño test. global							
Pequeño	-1.074	0.515	4.348	<b>0.037</b>	0.342	0.124	0.938
Atrofia/Ausente	-19.168	12710.1	0.000	0.999	0.000	0.000	---
FSH	-0.192	0.052	13.638	<b>0.000</b>	0.826	0.746	0.914
LH	-0.231	0.092	6.351	<b>0.012</b>	0.794	0.664	0.950

Tabla 71: Variables significativas respecto a las variables dependientes del varón y la mujer para la variable final RNV

Observamos que las variables traumatismo testicular, ITUs, tamaño testicular, FSH y LH se relacionan significativamente con alcanzar RNV. En particular observamos que los pacientes que sufrieron un traumatismo testicular presentan mayor probabilidad de RNV con OR 5,8. Los antecedentes de ITUs también la aumentan. Los pacientes con tamaño testicular pequeño o atrófico/ausente tienen menos probabilidades de alcanzar un RNV respecto a los pacientes con tamaño testicular normal. El aumento en los niveles de FSH y LH reducen la probabilidad embarazo. Ninguna de las variables asociadas a características de la mujer han resultado significativas.

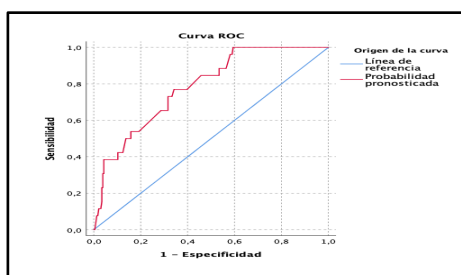
En el **PASO 2** se realiza un ajuste conjunto de las variables. Con el 5% de significatividad vamos descartando una a una las variables que tienen mayor *p* valor, y obtenemos como posible candidata únicamente el valor de FSH. Al haber una única variable significativa el resto de pasos se reducen. En los **PASOS 3 y 4**, comprobamos si en presencia de ésta alguna otra variable resulta significativa, sin serlo finalmente. Por lo tanto llegamos al **Modelo 7** con la variable **FSH**, este modelo clasifica correctamente al 91,5% de los pacientes (Tabla 72):

Variable	Coef	Err.Est	Chi <sup>2</sup>	p valor	OR	OR inf.95%	OR sup.95%
FSH	-0.192	0.052	13.638	<b>0.000</b>	0.826	0.746	0.914
Constante	-0.386	0.458	0.708	0.400	0.680		

Tabla 72: Variables finales incluidas en el Modelo 7

### Validación interna

Para el Modelo 7 respecto a la probabilidad de RNV hemos obtenido un AUC del análisis ROC con un valor de **0,783** (Gráfica 15). Dado que se trata de una única variable utilizamos la prueba de R<sup>2</sup> de Cox y Snell obteniendo una buena calibración con valor de 0,092.



Gráfica 15: Modelo 7, representación AUC ROC

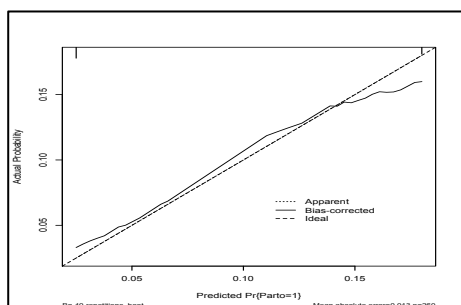
### Puntuaciones de riesgo

Considerando los niveles que nos ha proporcionado la técnica de **cut-off** llegamos al modelo multivariante siguiente (Tabla 73). Al asignar puntuaciones de riesgo según los niveles de FSH se obtienen probabilidad baja si FSH es mayor de 10,1 ng/mL (2,5%) y probabilidad alta de RNV con FSH menor o igual de 10,1 ng/mL (18%).

Variable	Coef	Err.Est	Chi <sup>2</sup>	p valor	OR	OR inf.95%	OR sup.95%
<b>FSH (ref. &lt;10.1)</b>	-2.147	0.569	14.223	<b>&lt;0.001</b>	0.117	0.038	0.357
<b>Constante</b>	-1.516	0.260	33.938	<b>0.000</b>	0.220		

Tabla 73: Modelo 7 reajustado según técnica de *cut-off*

Para la validación del modelo según puntuaciones de riesgo hemos realizado **bootstrapping** obteniendo un Índice de Concordancia de **0,895** (Gráfica 16).



Gráfica 16: Representación gráfica de la validación del Modelo 7 según puntuaciones de riesgo

### 5.4.3.2. Modelo 8

En el **PASO 1** se han analizado una a una las **variables dependientes de la biopsia testicular** respecto a la probabilidad de lograr RNV para identificar aquellas que reducen el valor del estadístico en Regresión Logística de forma significativa respecto a la probabilidad de lograr RNV, obteniendo las variables número de muestras y número de CT (Tabla 74).

Variables	Coef.	Err.Est	Test Wald	p valor	OR	OR inf.95%	OR sup.95%
<b>nº muestras</b>	-0.240	0.114	4.451	<b>0.035</b>	0.786	0.629	0.983
<b>nº CT</b>	1.007	0.169	35.619	<b>0.000</b>	2.738	1.967	3.811

Tabla 74: Variables significativas de la biopsia testicular para la variable final RNV

Observamos que con cada incremento del número de muestras obtenidas durante la biopsia testicular se reduce la probabilidad de conseguir RNV, mientras que si se incrementa el número de CT la probabilidad de lograrlo es mayor.

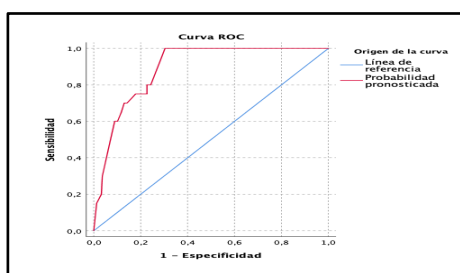
En el **PASO 2** se realiza un ajuste conjunto de las variables. Con el 5% de significatividad vamos descartando una a una las variables que tienen mayor  $p$  valor, nos da como posibles candidatas finales el número de muestras de la biopsia y el número de CT obtenidos. En los **PASOS 3 y 4** comprobamos que ninguna de estas dos variables puede ser omitida en presencia de la otra. Por tanto obtenemos el **Modelo 8** con las variables **número de muestras y número de CT** que clasifica correctamente al 92,5% de los pacientes (Tabla 75):

Variable	Coef	Err.Est	Chi <sup>2</sup>	$p$ valor	OR	OR inf.95%	OR sup.95%
nº muestras	-0.239	0.121	3.924	<b>0.048</b>	7.787	0.621	0.997
nº CT	1.151	0.233	24.315	<b>0.000</b>	3.160	2.000	4.992
Constante	-2.881	0.865	11.109	<b>0.001</b>	0.056		

Tabla 75: Variables finales incluidas en el Modelo 8

### Validación interna

Para el Modelo 8 hemos obtenido un AUC del análisis ROC con un valor de **0,890** (Gráfica 17) con buena calibración según la prueba de Hosmer y Lemeshow, siendo de 0,145.



Gráfica 17: Modelo 8, representación AUC ROC

### Puntuaciones de riesgo

Considerando los niveles que nos ha proporcionado la técnica de **cut-off** llegamos al modelo multivariante para RNV siguiente (Tabla 76).

Variable	Coef	Err.Est	Chi <sup>2</sup>	$p$ valor	OR	OR inf.95%	OR sup.95%
nº muestras (Ref <7)	-1.885	0.817	5.324	<b>0.021</b>	0.152	0.031	<b>0.753</b>
nº CT	1,173	0.239	24.161	<b>0.000</b>	3,232	2.024	<b>5.159</b>
Constante	-4.027	0.597	45.509	<b>0.000</b>	0.018		

Tabla 76: Modelo 8 ajustado según técnica de **cut-off**

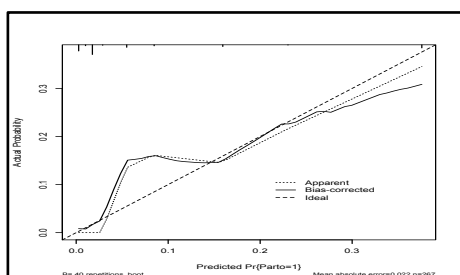
Al asignar puntuaciones de riesgo según el número de muestras y número de CT obtenemos diferentes probabilidades de RNV (Tabla 77).

nº Muestras	nº CT	Probabilidad RNV
<7	1	5,45%
	2	15,7%
	3	37,57%
	4	66,04%
≥ 7	1	0,87%
	2	2,75%
	3	8,38%
	4	22,81%

Tabla 77: Modelo 8, probabilidad de RNV según número de muestras y número de CT

Por ejemplo: un paciente en el que mediante biopsia testicular se han obtenido menos de 7 muestras y 2 CT tiene una probabilidad de 15,7% de lograr RNV.

Para la validación del modelo según puntuaciones de riesgo hemos realizado **bootstrapping** obteniendo un Índice de Concordancia de **0,923** (Gráfica 18).



Gráfica 18: Representación gráfica de la validación del Modelo 8 según puntuaciones de riesgo

#### 5.4.3.3. Modelo 9

En el **PASO 1** se han analizado una a una las **variables dependientes de los ciclos ICSI** para identificar aquellas que reducen el valor del estadístico en Regresión Logística de forma significativa en relación a la probabilidad de RNV, obteniendo las variables ovocitos fecundados y la TF (Tabla 78):

Variables	Coef	Err.Est	Test Wald	p valor	OR	OR inf.95%	OR sup.95%
<b>Ovocitos Fecundados</b>	0,134	0,062	4,648	<b>0,031</b>	1,144	1,012	1,292
<b>TF</b>	0,020	0,008	5,828	<b>0,016</b>	1,020	1,004	1,037

Tabla 78: Variables significativas de los ciclos ICSI para la variable final RNV

En el **PASO 2** se realiza un ajuste conjunto de las variables. Con el 5% de significatividad vamos descartando una a una las variables que tienen mayor *p* valor, y obtenemos como posible candidata final únicamente la TF. Al haber una variable significativa el resto de pasos se reducen. En los **PASOS 3 y 4** comprobamos si en presencia de ésta, alguna otra variable

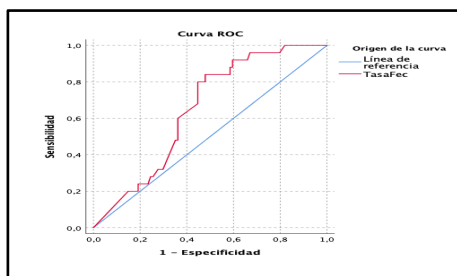
resulta significativa, sin serlo finalmente. Por lo tanto llegamos al **Modelo 9** con la variable **TF** que clasifica correctamente al 79% de los pacientes (Tabla 79):

Variable	Coef	Err.Est	Chi <sup>2</sup>	p valor	OR	OR inf.95%	OR sup.95%
TF	0,020	0,008	5,828	<b>0,016</b>	1,020	1,004	1,037
Constante	-2.576	0.608	17.959	<b>0.000</b>	0.076	-2.576	

Tabla 79: Variables finales incluidas en el Modelo 9

### Validación interna

Para el Modelo 9 hemos obtenido un AUC del análisis ROC con un valor de **0,651** (Gráfica 19) con buena calibración según la prueba de Hosmer y Lemeshow, siendo de 0,396 (Tabla 105).



Gráfica 19: Modelo 9, representación AUC ROC

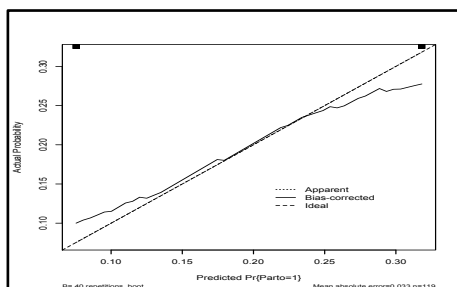
### Puntuaciones de riesgo

Considerando los niveles que nos ha proporcionado la técnica de **cut-off** llegamos al modelo multivariante siguiente (Tabla 80). Si la TF es mayor o igual a 55,5% la probabilidad de RNV es alta (31,81%) y si la TF es menor de 55,5% ésta es baja (7,55%).

Variable	Coef	Err.Est	Chi <sup>2</sup>	p valor	OR	OR inf.95%	OR sup.95%
TF Ref. TF<55,5%	1,743	0.583	8,933	<b>0.003</b>	5,717	1,822	17,933
Constante	-2.506	0.520	23.215	<b>0.000</b>	0.082	-2.506	

Tabla 80: Modelo 8 ajustado según técnica de *cut-off*

Para la validación del modelo según puntuaciones de riesgo hemos realizado **bootstrapping** obteniendo un Índice de Concordancia de **0,940** (Gráfica 20).



Gráfica 20: Representación gráfica de la validación del Modelo 9 según puntuaciones de riesgo



## 5.5. Resumen de los modelos matemáticos

En las siguientes tablas se resumen los modelos matemáticos obtenidos para cada uno de los objetivos finales: recuperación espermática (Tabla 81), embarazo (Tabla 82) y RNV (Tabla 83). Se señalan las variables significativas que han sido incluidas junto con los valores de AUC como parte de su validación interna y los índices de concordancia obtenidos mediante el cálculo de las puntuaciones de riesgo.

Recuperación espermática	Variables incluidas	Validación AUC	Puntuaciones de riesgo Índice concordancia
Modelo 1	Tamaño testicular FSH LH pH seminal LH * tamaño test.	0,885	0,969
Modelo 2	Lado	0,543	0,684

Tabla 81: Resumen de los modelos para la predicción de recuperación espermática

Embarazo	Variables incluidas	Validación AUC	Puntuaciones de riesgo Índice concordancia
Modelo 3	Tamaño testicular FSH	0,821	0,909
Modelo 4	FSH LH	0,796	0,872
Modelo 5	Número CT	0,846	0,906
Modelo 6	TF	0,654	0,882

Tabla 82: Resumen de los modelos para la predicción de embarazo

RNV	Variables incluidas	Validación AUC	Puntuaciones de riesgo Índice concordancia
Modelo 7	FSH	0,783	0,895
Modelo 8	Número muestras Número CT	0,890	0,923
Modelo 9	TF	0,651	0,940

Tabla 83: Resumen de los modelos para la predicción de RNV

## 5.6. Análisis no paramétrico

En total 126 pacientes mujeres se sometieron a ciclos ICSI con el material obtenido de la biopsia testicular del varón. De ellos 95 pacientes pertenecían al Grupo 0 y 31 pacientes al Grupo 1. La **TE acumulada** sobre el total de la muestra es de 41 embarazos en 126 pacientes sometidos a ICSI (32,5%), y la **TRNV acumulada** es de 34 RNV en 126 pacientes sometidos a ICSI (26,9%). En la siguiente tabla observamos el resumen de ambas tasas acumuladas totales especificada según el Grupo 0-1 (Tabla 84):

	GRUPO 0 n (%)	GRUPO 1 n (%)	Total n (%)
<b>TE acumulada total</b>	35/95 (36,8)	6/31 (19,3)	41/126 (32,5)
<b>TRNV acumulada total</b>	30/95 (31,5)	4/31 (12,9)	34/126 (26,9)

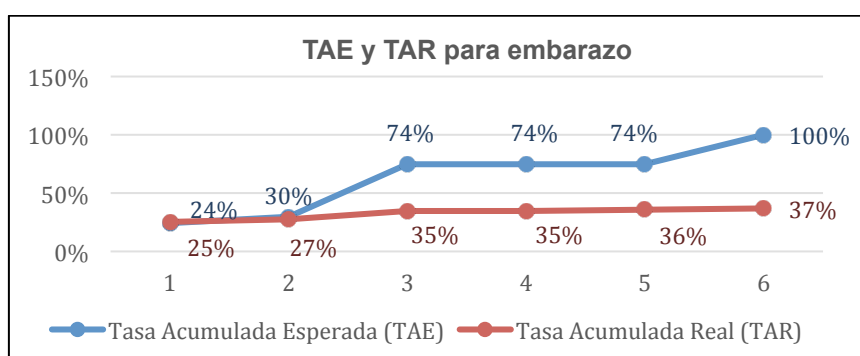
Tabla 84: Tasas acumuladas de embarazo y RNV

### 5.6.1. Tasa Acumulada Real y Esperada para embarazo

Calculamos a continuación la **Tasa Acumulada Real (TAR)** y **Tasa Acumulada Esperada (TAE)** respecto al embarazo (Tabla 85) de los pacientes pertenecientes al **Grupo 0** en cada uno de los ciclos ICSI (1-6) junto con representación gráfica de las mismas (Gráficas 21):

ICSI	nº pacientes	Embarazo	$(n_j - p_j)/n_j$	$\hat{S}(t)$	$\hat{F}(t)$ TAR	TAE - IC 95%
1	97	24	$(97-24)/97$	0.7526	25%	25% (16-33)
2	29	2	$(29-2)/29$	0.7007	27%	30% (19-40)
3	12	7	$(12-7)/12$	0.2919	35%	71% (42-85)
4	1	0	$(2-0)/2$	0.2919	35%	71% (42-85)
5	1	1	$(2-1)/2$	0.1460	36%	85% (31-97)
6	1	1	$(1-1)/1$	0.000	37%	100% (---)

Tabla 85: TAR y TAE para embarazo en cada ciclo ICSI, Grupo 0



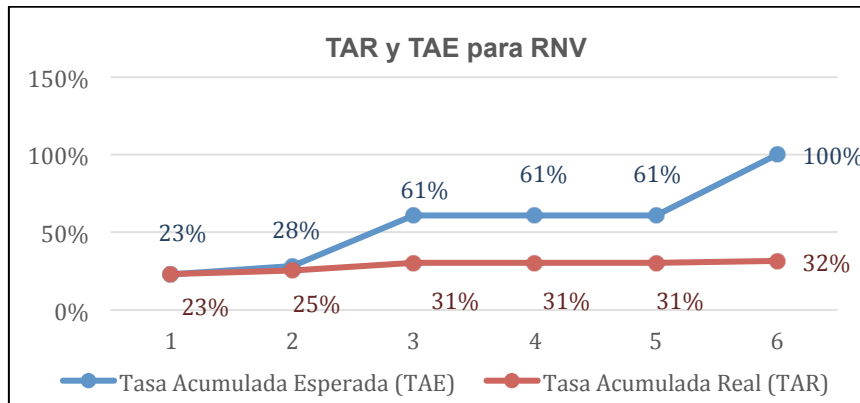
Gráfica 21: Representación gráfica de TAR y TAE para embarazo en cada ciclo ICSI, Grupo 0

### 5.6.2. Tasa Acumulada Real y Esperada para RNV

Calculamos a continuación la **Tasa Acumulada Real (TAR)** y **Tasa Acumulada Esperada (TAE)** respecto a RNV (Tabla 86) de los pacientes pertenecientes al **Grupo 0** en cada uno de los ciclos ICSI (1-6) junto con representación gráfica de las mismas (Gráfica 22):

ICSI	nº pacientes	RNV	$(n_j - p_j)/n_j$	$\hat{S}(t)$	$\hat{F}(t)$ TAR	TAE - IC 95%
1	96	22	(95-21)/95	0.7708	23%	23% (14-31)
2	28	2	(28-2)/28	0.7158	25%	28% (17-38)
3	11	5	(11-5)/11	0.3904	31%	61% (32-78)
4	1	0	(1-0)/1	0.3904	31%	61% (32-78)
5	1	0	(1-0)/1	0.3904	31%	61% (32-78)
6	1	1	(1-1)/1	0.000	32%	100% (---)

Tabla 86: TAR y TAE para RNV en cada ciclo ICSI, Grupo 0



Gráfica 22: Representación gráfica de TAR y TAE para RNV en cada ciclo ICSI, Grupo 0



## 6. Discusión

La habilidad de predecir el resultado de una TRA que incluya biopsia testicular e ICSI como parte del diagnóstico y consejo a los pacientes con ANO, permitiría al urólogo elegir cuidadosamente mejores candidatos o en su defecto proponer alternativas de tratamiento. Tras la revisión bibliográfica realizada encontramos que el presente estudio es el **primero a nivel nacional** al respecto. Previamente se han estudiado aisladamente los factores predictivos de recuperación espermática (Bonarriba et al, 2013), pero la particularidad de nuestro trabajo radica en que se exploran en una misma serie de forma conjunta a los dos miembros de la pareja, junto con las variables dependientes de cada biopsia testicular así como de los ciclos ICSI apareados a la misma (Figura 5), ofreciendo un estudio integral sobre los factores implicados con varios modelos matemáticos predictores.

Para su realización se ha llevado a cabo un estudio de **cohorte retrospectivo** con el objetivo de estudiar de forma longitudinal las tasas de éxito en los TRA. Se recogieron datos de un total de 389 pacientes y sus parejas, lo cual supone una serie de tamaño similar a lo expuesto en la literatura (Boitrelle et al., 2011) (Almekaty et al., 2018).

### 6.1. Biopsia testicular

Se llevaron a cabo un total de 424 biopsias testiculares. Uno de los principales hallazgos del estudio son **las tasas de éxito de la biopsia testicular** siendo la **TRE total** de 52,4% (Tabla 24). Nuestros resultados respecto a las TRE están en línea con lo expuesto en la literatura, siendo éstas de aproximadamente un 52-53% (Vernaev et al., 2002) (Boitrelle et al., 2011).

**Según la técnica empleada**, las TRE mediante **TESE** difieren considerablemente en los diferentes estudios entre 30-80% debido a la gran heterogeneidad de los pacientes que se someten a dicha técnica, siendo del 50% en las grandes series de pacientes bien definidos (Tournaye, 1995) (Gil Salóm, 2004) (Donoso, Tournaye y Devroey, 2007) (Ishikawa, 2012), lo cual es congruente con nuestros resultados con una TRE en TESE de 56,2% (Tabla 25).

Respecto a la **distribución de la espermatogénesis** en el testículo de pacientes con ANO, se sugirió en un primer momento que ésta era difusa, pero se ha demostrado que la toma de muestras en diferentes lugares incrementa la TRE debido a su distribución parcheada (Tournaye, 1996) (Silber, 1997). El estudio de Amer *et al.* divide a su cohorte en biopsia única o múltiple siendo la TRE de 38% y 49% respectivamente (Amer et al., 1999). Habitualmente durante la TESE se toman de 3 a 6 biopsias de cada testículo en función del volumen testicular, ya que una toma de muestras más extensa puede asociarse a un aumento de las complicaciones locales (Hauser, 1998). A este respecto, en nuestro estudio se han explorado las variables de la biopsia número de muestras y número de incisiones mediante técnica de

*cut-off* puesto que ambas variables han resultado significativas respecto a la recuperación espermática (Anexo 3). Nuestro resultado objetiva que a mayor número de muestras en la biopsia existe una menor probabilidad de recuperación espermática y por el contrario a mayor número de incisiones existe una mayor probabilidad de la misma (Tablas 92 y 93). La explicación que damos a dicho hallazgo es que cuando se realizan múltiples incisiones en zonas diferentes del testículo las probabilidades de encontrar espermatozoides viables aumentan por el patrón parcheado de la espermatogénesis, siendo el número de incisiones límite de 3 acorde con la literatura y el protocolo establecido en TESE (Hauser, 1998). Sin embargo, según nuestros hallazgos cuando se recoge un mayor número de muestras por cada incisión las probabilidades bajan, lo cual puede resultar contradictorio. La explicación que damos a dicho resultado es que habitualmente se suelen recoger dos muestras por cada incisión. Pero cuando se encuentra suficiente material apto no es necesario seguir con el procedimiento, por ello más de 7 muestras indicaría que la espermatogénesis es muy escasa o inexistente y por tanto tenemos una menor probabilidad de éxito (Gráfica 27).

Schlegel fue el primer autor en publicar la extracción de espermatozoides testiculares mediante técnica microquirúrgica denominada **micro-TESE** (Schlegel, 1999). Hasta ese momento TESE era un procedimiento “ciego” donde no se podían identificar claramente las áreas con espermatogénesis activa. Sin embargo, el concepto subyacente a esta técnica hace que se puedan seleccionar mejor las áreas subsidiarias de biopsia mediante visión directa, puesto que los túbulos seminíferos que contienen únicamente células de Sertoli son más finos que aquellos que contienen células germinales desarrolladas. Según la revisión de Flannigan *et al.*, la TRE fue de 31% en túbulos <200mm de diámetro, 44% en túbulos de 200–300mm y 84% en túbulos >300mm (Flannigan y Schlegel, 2019). Por tanto, mediante magnificación óptica a 20-25x se pueden diferenciar los túbulos de mayor diámetro y más opacos de otras zonas fibróticas o sin producción espermática aparente. Gracias a esta selección, el tejido biopsiado es mucho menor (9,4mg en micro-TESE frente a 720mg en TESE) pero con mayor cantidad de espermatozoides en su interior, con lo cual aumenta su rendimiento de la técnica incluso en casos con bajas posibilidades de recuperación. Al mismo tiempo se minimiza el riesgo de daño vascular al poder observar de forma directa los vasos de la capa albugínea donde se realiza la incisión (Schlegel, 1999) (Tsujimura, 2007).

Desde las primeras publicaciones sobre micro-TESE han sido numerosos los grupos de trabajo que la han adoptado y han publicado sus exitosos resultados, aunque no se han realizado ensayos clínicos controlados que comprueben su superioridad. Ya en el año 2000 el grupo de Amer *et al.* realizaron un estudio comparativo prospectivo sobre 100 pacientes con ANO realizando TESE en un testículo y micro-TESE en el contralateral con unas TRE de 30% y 47% respectivamente (Amer *et al.*, 2000). En un estudio retrospectivo del 2013 sobre 900 hombres con ANO que se sometieron a micro-TESE, Ramasamy *et al.* comunican una TRE de 52,6%, puntualizando que en el 65% de los casos los espermatozoides identificados se encontraban

en la incisión ecuatorial inicial, mientras que el 35% restante requirió una disección sistemática más profunda, además tuvieron éxito en un 8% adicional en los que el procedimiento fue bilateral (Ramamany et al., 2013).

En la revisión realizada en el 2014 por Deruyver *et al.* se confirma una vez más la superioridad a favor de micro-TESE con una TRE en TESE de 16,7-45% frente a 42,9-63% en micro-TESE, pero matizando que la ventaja es sobretodo para casos donde la espermatogénesis es claramente parcheada como en el Síndrome de solo células de Sertoli. Sin embargo, para pacientes con patrones de espermatogénesis mas uniforme como puede ser el Arresto Madurativo puede no serlo (Deruyver, Vanderschueren y Van der Aa, 2014). El grupo de Bernie *et al.* realizó en 2015 una revisión sistemática y metaanálisis para comparar los resultados de las diferentes técnicas. Sus resultados muestran que el rendimiento de micro-TESE fue 1,5 veces mejor en comparación con TESE. Aun así, no recomiendan realizar micro-TESE en todos los pacientes con ANO, y proponen la estandarización en la comunicación de los resultados para poder encontrar aquellos factores que caractericen mejor a los pacientes que se beneficiarían de dicha técnica (Benie et al., 2015). En este sentido dos revisiones recientes advierten de que no hay una consistencia absoluta en los resultados publicados respecto a la superioridad de micro-TESE (Corona et al., 2019) (Arshad et al., 2020). En primer lugar, los estudios comparativos entre ambas técnicas muestran poblaciones muy heterogéneas, concentrándose los pacientes de peor pronóstico en micro-TESE (Corona et al., 2019), como sucede en nuestro estudio. Pero además de las consideraciones metodológicas y la selección del paciente, el éxito también depende de otros factores como la experiencia del cirujano, embriólogo y técnica del laboratorio para procesar las muestras (Arshad et al., 2020).

En nuestro centro la técnica micro-TESE se inició a finales del año 2012 y se ha reservado para realizar como primera opción en pacientes con factores pronósticos desfavorables como testículos pequeños y FSH muy elevada (Schoor et al., 2002). No hemos podido comprobar en esta serie la posible superioridad de micro-TESE descrita en la literatura, siendo la TRE de 56,2% en TESE frente a 40,7% en micro-TESE ( $p=0,03$ ) (Tabla 25). Aunque no está lejos de los resultados de la literatura reciente donde el éxito de micro-TESE es aproximadamente un 45% (Vloeberghs et al., 2015) (Almekaty et al., 2018). Por otro lado, no hay diferencias en la TE ni en la TRNV según el tipo de biopsia (Tablas 37-A y 44). Dicho resultado podría estar justificado por el bajo número de procedimientos microquirúrgicos incluidos en este trabajo así como su indicación en pacientes de peor pronóstico.

Respecto a las **desventajas de micro-TESE** hay que tener en cuenta la duración media del procedimiento, el cual puede ser tedioso y en promedio requiere mayor tiempo operatorio que una TESE convencional, unos 147 minutos frente a 68 minutos (Gil Salóm., 2004). Según estudios del grupo del propio Schlegel, la media del tiempo de micro-TESE fue de 1,8 horas para un procedimiento exitoso y 2,7 horas para intentos infructuosos (Dabaja y Schlegel.,

2013). En este estudio no se recogen tiempos quirúrgicos, pero para la planificación prequirúrgica se tiene en cuenta una duración aproximada de 30 minutos para TESE y 60 minutos para micro-TESE.

Por otro lado, TESE es una técnica sencilla que no presenta una **curva de aprendizaje** relevante, por lo que asumimos que la destreza del cirujano no debe influir en su resultado final. Sin embargo, no ocurre así en el caso de micro-TESE debido a su mayor complejidad y al uso del microscopio óptico (Ishikawa et al., 2012). A medida que aumenta el número de procedimientos realizados, los túbulos seminíferos opacos y dilatados se identifican más fácilmente y el tiempo quirúrgico disminuye. Según la literatura, son necesarios al menos 50 procedimientos para superar la parte ascendente de la curva y llegar a un nivel de meseta relativa (Dabaja y Schlegel, 2013). Concretamente, la TRE para los 50 primeros procedimientos es 32%, en los siguientes 50 asciende a 44% y los siguientes 50 a 48% (Ishikawa, 2012). En nuestro centro, TESE ha sido llevada a cabo por 5 urólogos a lo largo del tiempo, mientras que las primeras micro-TESE se empezaron a realizar por un único urólogo entrenado y en la actualidad se practica únicamente por dos urólogos. Teniendo en cuenta que en este trabajo se recogen las primeras 54 micro-TESE realizadas y que la TRE es de 40,7%, podríamos afirmar que la curva de aprendizaje es mejor de lo expuesto en la literatura.

Tanto TESE como micro-TESE pueden considerarse **técnicas seguras**, pero según la literatura ésta última presenta mejor perfil de seguridad debido a la observación bajo microscopio de la irrigación de la albugínea, apertura de la línea avascular, hemostasia más meticulosa y escisión de menor cantidad de tejido (Ramassamy, Yagan y Schlegel, 2005). En nuestra serie tan solo hubo 4,2% de complicaciones, todas ellas locales clasificadas como Clavien-Dindo tipo I (Tabla 17). Según la técnica quirúrgica empleada no hubo diferencias estadísticamente significativas, siendo de 2,9% en TESE frente a 1,2% en micro-TESE ( $p>0,005$ ), pero se objetiva una tendencia a la baja en el caso de micro-TESE (Tabla 18).

Dada la complejidad técnica y su elevado coste, según nuestro **protocolo** se suele realizar **micro-TESE** como primera opción en pacientes con factores pronósticos desfavorables: testes menores de 4,5 cm y FSH mayor de 7,6 mU/mL (Schoor et al., 2002). Al estudiar la asociación la FSH y el tamaño testicular con el tipo de biopsia realizada observamos diferencias estadísticamente significativas (Tabla 19). En relación al tamaño testicular, en aquellos pacientes con testes de tamaño normal se realiza mayormente TESE. En testes pequeños y atróficos la diferencia observada no es reseñable debido al bajo número de procedimientos de micro-TESE pero si podemos observar una tendencia hacia casos más complejos. Si objetivamos que la media de FSH es mayor en micro-TESE siendo de 20,2 ( $\pm 11,5$ ) frente a 13,48 ( $\pm 9,4$ ) mU/mL en TESE. Por lo tanto comprobamos con este subanálisis que se cumple el protocolo para la indicación de la técnica.



Otro supuesto es la realización de **biopsias repetidas**. En nuestra serie se llevaron a cabo un total de 424 biopsias en 389 pacientes, siendo el máximo de 4 biopsias por paciente obteniendo una TRE en el total de biopsias realizadas de 54,2% (Tabla 24). Los motivos para realizar múltiples biopsias pueden ser varios. En caso de que el primer procedimiento haya sido positivo para la obtención de nuevo material por agotamiento del previo en ciclos ICSI no exitosos, por fallos en la congelación/descongelación del material previo, para conseguir un segundo hijo, etc. En caso de que el primer procedimiento haya sido negativo los motivos serían realizar nuevo intento en caso de AP favorable (por ejemplo Hipoespermatoogénesis), por preferencia del paciente o para intentar una micro-TESE frente a una TESE previa.

## 6.2. Ciclos ICSI

En líneas generales, los **resultados de ICSI como tratamiento del factor masculino** en infertilidad han sido tradicionalmente bajos, con un éxito de ICSI de aproximadamente 30-40% (Neri et al., 2004). La TE es más baja en pacientes azoospermicos que en aquellos casos en los que se utilizan espermatozoides procedentes del eyaculado, e incluso menor en pacientes con ANO que AO (Nicopoullos, 2004). Los resultados más recientes sobre TESE-ICSI para pacientes con ANO en una misma serie reportan una TRNV del 37%. Sin embargo, respecto al total de la muestra y para pacientes no seleccionados la TRNV desciende hasta el 13,4% (Vloeberghs et al., 2015), lo cual es ligeramente superior a los resultados de nuestra serie donde hemos obtenido una TE total de 10,5% y una TRNV de 8,7% (Tabla 26).

La **forma en la que se comunica el éxito de los ciclos ICSI en la literatura** difiere considerablemente entre los estudios que exploran modelos predictores. Algunos autores lo describen como RNV o RNV acumulado (35% de los estudios). Otros se enfocan en diferentes tipos de resultados del embarazo, por ejemplo embarazo en curso (39%), embarazo clínico (17%) y embarazo a término (9%) (Ratna et al., 2020), lo cual muestra una considerable heterogeneidad y dificultades para la interpretación adecuada de los resultados. En nuestro caso hemos definido el embarazo y RNV (parto a término) por separado y se han expresado los resultados en forma de tasa respecto al total de pacientes, pero también por biopsia realizada, material apto obtenido y por ciclo ICSI, lo cual es más exhaustivo. De todas ellas son las TE y TRNV por ciclo ICSI las que presentan mejores cifras siendo de 22,6% y 18,7% respectivamente (Tabla 26). Sobre los nacimientos múltiples en ICSI cabe destacar que en este estudio tan solo se han registrado dos embarazos gemelares (contabilizados como un único evento) y ninguno triple. La explicación a este fenómeno radica en la tendencia a transferir cada vez menos embriones, así como la mejor selección de los mismos.

Por otra parte, aunque el éxito de ICSI ha sido convencionalmente comunicado como la TRNV en un solo ciclo de estimulación ovárica en fresco, el uso generalizado de la **criopreservación** de embriones en las últimas dos décadas ha propiciado que la medición de la tasa acumulada

esté muy extendida. Según los estándares de la terminología TRIPOD, el modelo propuesto por Mc Leron *et al.* es el que mejor predice la probabilidad de RNV acumulada en un mismo ciclo, definido como todas las transferencias de embriones frescos y congelados provenientes del mismo episodio de estimulación ovárica (Ratna *et al.*, 2020). Resulta interesante valorar la forma en la que se ha construido dicho modelo (Mc Leron *et al.*, 2016), aunque no se define el factor masculino y el planteamiento inicial no es válido para nuestro interés. Es decir, en nuestro trabajo hemos considerado apareados cada uno de los ciclos de ICSI con el material obtenido de cada biopsia testicular a lo largo del tiempo, contabilizando cada una de las transferencias como un ciclo más (modelo dependiente del varón) (Figura 5). Mientras que en el modelo de Mc Leron *et al.* la suma de las transferencias de embriones frescos y congelados en un mismo ciclo aumentaría las probabilidades expresadas del éxito (modelo dependiente de la mujer) (Mc Leron *et al.*, 2016). Otro ejemplo respecto a la construcción de un modelo predictor más centrado en la mujer sería el reciente estudio de Song *et al.*, en el cual las ANO representan tan solo el 31,8% de la muestra, puesto que según el planteamiento inicial todos los pacientes incluidos tenían ya una biopsia positiva (Song *et al.*, 2020), aunque su estrategia longitudinal es similar a nuestro estudio.

### 6.3. Factores predictores

La primera fase en la construcción de un modelo matemático predictor es la **identificación de los factores** a incluir, basándonos preferiblemente en los conocimientos sobre los factores asociados a la infertilidad masculina o resultados de estudios previos. Los predictores deben ser claramente definidos, estandarizados y reproducibles para mejorar la generalización y aplicación de los resultados a la práctica (Van Loendersloot *et al.*, 2014). En nuestro caso mediante el **estudio descriptivo** bivalente hemos observado aquellas variables que son significativas respecto a la probabilidad de recuperación espermática, embarazo y RNV por separado. Existen algunas consideraciones teóricas a comentar sobre las variables incluidas en nuestros modelos como factores predictores.

Respecto al **tamaño testicular**, los testículos de mayor tamaño a menudo han sido considerados un signo de espermatogénesis normal (Tournaye *et al.*, 1997) y dicho parámetro es de los más utilizados para el consejo previo a biopsia. Según Corona *et al.* un volumen testicular >12,5 mL tendría una TRE del 60% con una exactitud del 86% (Corona *et al.*, 2019). En nuestro trabajo se ha recogido el tamaño de los dos testículos de forma separada, pero para poder simplificar los cálculos estadísticos y hacer comparaciones, se ha considerado la medida del mejor de ambos testes ya que suele ser el escogido para la realización de la biopsia si ésta es unilateral.

Ya en el año 2004 Tsujimura *et al.* informaron que cuánto más pequeño es el tamaño testicular, peor es el pronóstico, pero no hay un límite inferior que excluya la existencia de

espermatozoides en TESE (Tsujimura et al., 2004). Se ha demostrado además, que incluso en pacientes con atrofia testicular severa (volúmenes < 2 mL) en los que se realizó micro-TESE es posible recuperar espermatozoides (Bryson et al., 2014). En el reciente metaanálisis de Li *et al.* se estudian diferentes puntos de corte para el tamaño testicular, los autores concluyen que no existe un efecto umbral significativo donde además el AUC de 0,638 indica un moderado nivel predictivo y por consiguiente el tamaño testicular pequeño no debería ser contraindicación para biopsia (Li et al., 2018). Por lo tanto, no debe ser un parámetro usado de forma absoluta y en solitario como factor predictor, sobretodo en micro-TESE (Bernie, Ramasamy y Schlegel, 2013). En combinación con otro importante factor como la FSH también ha sido ampliamente estudiado, aunque el uso diferentes técnicas quirúrgicas hace difícil comparar los resultados (Arshad et al., 2020). En nuestro caso, los pacientes con testículos de mayor tamaño presentan mejores TRE y TE (Tablas 29 y 34) lo cual es congruente con la literatura. La variable tamaño testicular forma parte de los Modelos 1 y 3 pero nunca en solitario (Tablas 81 y 82).

El inicio y mantenimiento de la espermatogénesis es regulado por el eje hipotálamo-hipofisario a través de las hormonas FSH y LH. El nivel de **FSH sérica** difiere considerablemente en aquellos pacientes en los que se recuperan espermatozoides mediante biopsia testicular y su elevación se ha asociado inversamente con la probabilidad de recuperación espermática (Vernaeeve et al., 2002) (Ziaee et al., 2006) (Boitrelle et al., 2011). Pero no refleja la presencia de áreas aisladas de espermatogénesis incluso en testículos severamente dañados (Arshad et al., 2020). Así como tampoco estaría relacionada con estadios avanzados de la misma, por lo que pacientes con patrón AP de Arresto Madurativo pueden presentarse con niveles normales de FSH (Silber et al, 1996) (Raheem et al., 2013). Por ejemplo, hasta en un 30% de pacientes con niveles de FSH por encima de 30 mU/mL se puede llegar a recuperar espermatozoides (Kim et al., 1997). Por otra parte, muchos estudios en la literatura no encuentran correlación significativa entre los niveles de FSH y la TRE, e incluso ofrecen datos contradictorios (Seo y Ko, 2001). Como por ejemplo, en el estudio de Ramasamy *et al.* donde describen una TRE mayor en casos de FSH >15 IU/mL, 60% frente a 51% respectivamente. Además, en aquellos casos en los que se logra recuperar espermatozoides las TE y TRNV son similares independientemente de los niveles de FSH (Ramasamy et al., 2009). En nuestro estudio, el análisis bivalente objetiva diferencias estadísticamente significativas según los niveles de FSH respecto a la TRE presentando niveles de FSH más bajos en aquellos pacientes con recuperación espermática positiva (Tabla 31) así como en los que logran embarazo y RNV (Tablas 36 y 43-B).

Numerosos estudios han intentado determinar el nivel umbral de FSH que supondría un peor pronóstico para la recuperación espermática. Para sintetizar las conclusiones alcanzadas recurrimos al metaanálisis de Li *et al.* donde se eligen tres puntos de corte óptimos, 15 mIU/mL, 24 mIU/mL y 45 mIU/mL. Sus resultados indican un efecto umbral significativo entre los diferentes niveles, sin embargo el sumario del AUC de 0,611 pronostica un bajo nivel predictivo

en todos ellos (Li et al., 2018). Al tratarse de una variable continua hemos explorado su punto de corte óptimo para cada uno de los objetivos mediante técnica *cut-off*, obteniendo niveles de FSH igual a 12,5 mU/mL para la recuperación espermática obteniendo un AUC de 0,726, con Sensibilidad y Especificidad cerca del 70% (Tabla 88); siendo los niveles más bajos con los objetivos embarazo y RNV con una FSH 10,1 mU/mL (Tablas 94 y 111). Nuestros resultados son similares a lo descrito en el reciente estudio de Jahromi *et al.*, donde para el punto de corte de FSH 14,6 mU/mL se obtuvo una Sensibilidad y Especificidad de 80% aproximadamente en pacientes sometidos a micro-TESE (Jahromi et al., 2020). En nuestro estudio, la FSH forma parte de cuatro de los modelos obtenidos (Modelos 1, 3, 4 y 7), indicando una gran relevancia como variable predictora congruente con la literatura.

Siguiendo con la asociación de los niveles de FSH y el estado de la espermatogénesis, recientemente Caroppo *et al.* ha llevado a cabo un trabajo con la finalidad de verificar si la FSH podría utilizarse como predictor del resultado de AP en ANO. Mediante la construcción de dos modelos matemáticos para definir la relación entre FSH-Hipoespermatogénesis y FSH-Síndrome de solo células de Sertoli se concluye que las probabilidades de encontrar un patrón de Hipoespermatogénesis disminuyen con el aumento de la FSH (AUC 0,705) mientras que aumentan las probabilidades de encontrar Síndrome de solo células de Sertoli (AUC 0,709), pero una vez más remarcando que dicho factor no puede considerarse como marcador absoluto del estado de la espermatogénesis (Caroppo et al, 2019).

La **LH** secretada por la hipófisis es la responsable de estimular la producción de andrógenos en las células de Leydig testiculares, esenciales para el mantenimiento de la espermatogénesis. Observamos que se sus niveles se suelen estudiar junto con FSH, no siendo tan evidentes las diferencias entre aquellos pacientes en los que se recuperan espermatozoides mediante biopsia o no. Como por ejemplo en el estudio de Jahromi *et al.* los niveles de LH fueron 7,86 ( $\pm 3,52$ ) frente a FSH 8,03 ( $\pm 2,34$ ) mU/mL ( $p=0,205$ ) respectivamente (Jahromi et al., 2020). Motivo por el cual son pocos los artículos publicados que la incluyen en sus modelos matemáticos. En nuestro análisis bivalente si se objetivan diferencias estadísticamente significativas respecto a la TRE siendo la LH menor en aquellos pacientes con recuperación espermática positiva (6,27 ( $\pm 3,2$ ) mU/L,  $p=0,005$ ) (Tabla 31); también en las TE (Tabla 36) y en la TRNV (Tabla 43-B). Dicha variable entra a formar parte de varios modelos, sola y en combinación con el tamaño testicular en el Modelo 1 (con AUC 0,885) y en el Modelo 4 (con AUC 0,796), presentando una buena capacidad discriminatoria. Según la literatura, al comparar AUC para FSH y LH éstas son de 0,792 y 0,776 respectivamente, similar a nuestros resultados (Li et al., 2020). Al estudiar la variable mediante *cut-off* obtenemos para la recuperación espermática un nivel de LH 7,7 mU/mL con Sensibilidad de 61% (Tabla 89); y niveles más bajos con los objetivos embarazo y RNV (Tablas 95 y 112), tal y como sucedía también con los niveles de FSH. El hallazgo es congruente con la literatura más reciente que propone *cut-off* de 5,6 mU/ml, con una Sensibilidad de 78% (Li et al., 2020).

El volumen seminal, el pH y los niveles de fructosa generalmente son normales en varones con ANO. Se ha considerado que un **pH** <7,2 sugiere AO (Jungwirth et al., 2018). En nuestra serie existen diferencias estadísticamente significativas para las TRE respecto al pH siendo de 7,6 ( $\pm 1,4$ ) frente a 8,19 ( $\pm 0,51$ ) ( $p=0,012$ ) en los pacientes en los que se recupera espermatozoides o no (Tabla 31), pero no en las TE ni TRNV. Lo cual podría indicar que siendo el pH más ácido con mejores TRE estaríamos ante una posible AO no conocida. La importancia de dicho parámetro en nuestro estudio se manifiesta formando parte del Modelo 1 sobre recuperación espermática con una buena capacidad discriminatoria (AUC 0,885) y además se ha estudiado en solitario con la técnica *cut-off*, siendo el punto de corte óptimo de 8,2-8,3 con AUC de 0,676 (Tabla 90), pero no encontramos otros estudios en la literatura que lo incluyan de esta forma.

Según la literatura, para la predicción del resultado de FIV/ICSI se han estudiado más de 50 **variables relacionadas con la mujer y las características de los ciclos**. Cada uno de los modelos publicados incluye como mediana 7 factores (rango 3-14), siendo los más repetidos la edad de la mujer y la duración de la infertilidad (Ratna et al., 2020). En nuestro estudio incluimos 24 variables dependientes de la mujer y los ciclos ICSI.

De todos los factores dependientes de la mujer, la **edad** es la variable conocida más importante (Jungwirth et al., 2018). Según estudios AP el número de ovocitos disminuye progresivamente con la edad, siendo aproximadamente de 1-2 millones de ovocitos al nacer, 300.000-500.000 en la pubertad, 25.000 a los 37 años y 1.000 a los 51 años (Block, 1952). La fertilidad de una mujer de 35 años es sólo del 50% del potencial fértil de una mujer de 25 años, a los 38 años se reduce al 25% y a los 40 años es menor del 5%. Este declive progresivo en la fertilidad puede atribuirse además a numerosas causas potenciales, incluyendo cambios en la calidad del ovocito, la frecuencia y eficiencia de la ovulación, la función sexual, la salud del útero y el riesgo de complicaciones del embarazo (Rosenwaks, Davis y Damario, 1995). Además, teniendo en cuenta el retraso actual en el deseo genésico condicionado por cambios socio-culturales que afectan a la mujer, este factor cobra especial relevancia. En nuestro estudio la edad media de las mujeres al inicio del tratamiento fue de 31,7 ( $\pm 3,6$ ) años, menor que en los varones. Al dividir a las mujeres entre aquellas que consiguieron embarazo o no, observamos que la edad media es sensiblemente menor en las que tuvieron embarazo aunque sin ser estadísticamente significativo (Tabla 38). Se ha estudiado dicha variable mediante *cut-off* siendo el punto de corte de 32 años para embarazo y RNV (Tablas 102 y 119). Cabe destacar que en este estudio la edad de la mujer no entra a formar parte de ningún modelo predictor, sin embargo, según una reciente revisión si se incluye hasta en el 83% de las publicaciones (Ratna et al., 2020).

Referente al estado general de salud de la pareja, se ha recogido la **patología sistémica de la mujer** más relevante, en total se observa algún tipo de patología en el 17,7% de las pacientes. Sin embargo, la **patología ginecológica** es más prevalente en esta muestra, hasta el 42% de

las pacientes tenían alguna alteración que podría condicionar disminución de la fertilidad (Tabla 8). Observamos que no hay diferencias estadísticamente significativas en las TE y TRNV para la patología sistémica y ginecológica (Tablas 38 y 45). En esta línea, durante la creación de los modelos ninguna de las variables relacionadas con los antecedentes de la mujer entra a formar parte de los mismos.

Se ha recogido datos relativos a la reserva ovárica, medida como el recuento folicular al inicio del ciclo de HOC, siendo la media de  $11,67 \pm 6,9$  folículos, considerado como normal. Respecto a la **cantidad de ovocitos disponibles** para ICSI, el estudio clásico de Silber *et al.* objetivó que la respuesta ovárica que produce menos de 8 ovocitos maduros estadio 2PN disminuyó dramáticamente las posibilidades de lograr el éxito implantación y un embarazo viable en pacientes con ANO (Silber *et al.*, 1997). Sin embargo en el estudio de Ishikawa *et al.*, las posibilidades de lograr embarazo no se correlacionaron significativamente con el número de ovocitos recuperados e inyectados pero si con la edad de la pareja, con mejores TE en mujeres más jóvenes (Ishikawa *et al.*, 2009). En nuestro estudio hemos obtenido el *cut-off* óptimo para los ovocitos disponibles en 10 (Tabla 104), mayor que lo expuesto, aunque la cifra baja a 4 cuando se trata de los ovocitos microinyectados (Tabla 105).

La **edad paterna avanzada** también podría contribuir en la recuperación espermática y los resultados de las TRA pero no está tan bien estudiada como la materna. Los cambios relacionados con la edad a nivel testicular incluyen: reducción tamaño, espermatogénesis deteriorada, longitud del túbulo reducida, esclerosis, orquitis mononuclear focal, dilatación de la *rete testis* y mayor incidencia de azoospermia (Ishikawa, 2012). Además, los factores paternos también pueden afectar al desarrollo embrionario, su morfología, la tasa de anomalías cromosómicas, formación de blastocistos e implantación (Esteves *et al.*, 2012). Según algunos estudios, en el varón por encima de los 35 años las tasas de fragmentación del ADN aumentan, sin embargo la apoptosis de las células germinales disminuye, por lo tanto al igual que sucede con la edad de la mujer mayor de 45 años, se incrementa el riesgo de defectos genéticos en la descendencia, como por ejemplo el Síndrome de Down (Esteves *et al.*, 2012). Pero, en líneas generales, la literatura concluye que no se encuentra una asociación directa entre la edad del varón y el resultado de la biopsia testicular, sobretudo en micro-TESE (Bernie *et al.*, 2013).

En el año 2017 Park *et al.* publicaron un estudio para evaluar la influencia de la edad paterna respecto al desarrollo embrionario y embarazo mediante TESE más ICSI en OA y ANO dividiendo a los pacientes en diferentes grupos de edad. Concluyen que la fertilización no se vio afectada por la influencia independiente de la edad paterna. Sin embargo, a medida que la edad materna aumentó, las TE y TRNV disminuyeron drásticamente. El estudio hipotetiza que una vez que los espermatozoides son recuperados con éxito en pacientes azoospermicos se puede lograr una fertilización y desarrollo embrionario aceptables, pero la implantación y el embarazo a término puede verse afectado por la edad paterna, sobretudo por encima de los 46

años (Park et al., 2017). En nuestra serie la edad media del varón es de 35,96 ( $\pm 5,04$ ) años (Tabla 3), siendo mayor para aquellos pacientes con TRE positiva (Tabla 28-A). Por tanto, a mayor edad paterna mejores TRE, compatible con lo expuesto por Bernie *et al.* que concluyen afirmando que la TRE es incluso más alta en varones >40 años (Bernie et al., 2013). En nuestro estudio, mediante la técnica de *cut-off* hemos obtenido puntos de corte de 36 años para la recuperación espermática (AUC 0,598) (Tabla 91), 39 años para embarazo (AUC 0,413) (Tabla 97) y 42 años para RNV (AUC 0,437) (Tabla 114). Pero todos ellos presentan un bajo poder discriminativo, por lo que podríamos concluir que no encontramos un límite superior claro, compatible con la literatura (Bernie et al., 2013).

## 6.4. Otros factores pronósticos

Los diferentes **factores que pueden disminuir la fertilidad masculina**, se resumen en la siguiente clasificación: anomalías urogenitales congénitas (criptorquidia) o adquiridas, neoplasias, infecciones del tracto urinario, aumento de la temperatura escrotal (varicocele), alteraciones endocrinas, anomalías genéticas, factores inmunológicos, factores ambientales, tóxicos e idiopática (WHO, 2000). Estos factores también han sido analizados en nuestro estudio y se ha evaluado su influencia como factores pronósticos.

Uno de los más importantes es el antecedente de **criptorquidia**. La incidencia de ANO en varones con historia de criptorquidia en la infancia es del 10% (Li et al., 2020). En nuestra serie, podemos observar que hay un 14% de pacientes con dicho antecedente y que además la mayoría de ellos pertenecen al Grupo 0 de varones azoospermicos (83,3%), así como todos los casos de criptorquidia bilateral (Tabla 6). Según la literatura los varones con antecedentes de criptorquidia presentan muy buenas TRE con TESE (Bernie, Ramasamy y Schlegel, 2013) (Arshad, Majzoub y Esteves, 2020). Dabaja y Schlegel evaluaron la eficacia de micro-TESE en 152 pacientes con ANO y antecedentes de criptorquidia obteniendo una TRE de 64% y una TE de 50%, con una TRNV de 38%. (Dabaja y Schlegel, 2013). En el reciente estudio de Chen et al. los pacientes con antecedentes de criptorquidia presentan la TRE más alta (84,8%) (Chen et al., 2019). No hemos podido confirmarlo en nuestra serie siendo la TRE en torno al 50%, similar a la tasa global (Tabla 28-A).

En nuestra serie un 3,6% de los pacientes tenía **antecedentes neoplásicos**, la mayoría hematológicos, y 0,8% eran tumores testiculares (Tablas 5 y 6). Según la literatura, la TRE mediante TESE es de 67% para el pacientes con tumores testiculares y 20% para las neoplasias hematológicas (Meseguer et al., 2003), igual a nuestro estudio (Tabla 28-A).

Gracias a las **terapias antineoplásicas** han mejorado significativamente las tasas de supervivencia para pacientes jóvenes que padecen varios tipos de cáncer. Sin embargo, dichas

terapias son con frecuencia agresivas y sus efectos secundarios pueden incluir el deterioro irreversible de la espermatogénesis. En nuestro estudio recibieron tratamiento con **QT** un 3,6% y **RT** un 2,6% de los pacientes, la mayoría perteneciente al Grupo 0 (Tabla 5). La TRE es de 28,6% en pacientes tratados con QT y del 50% para pacientes tratados con RT (Tablas 28 A-B). La biopsia tipo Micro-TESE podría aportar mejores resultados, según la literatura la TRE puede llegar hasta el 42% y la TE hasta el 40% para pacientes que hayan recibido QT y RT (Dabaja y Schlegel, 2013). Cabe destacar que no se ha recogido en nuestro estudio el efecto aditivo del tratamiento con QT y RT, pero nuestras tasas de éxito para las TRE, TE y TRNV son más bajas que lo descrito en la literatura (Meseguer et al., 2003) puesto que no existe en estos pacientes ningún embarazo.

Con una prevalencia del 6-10%, las **ITUs** se encuentran entre las principales causas de infertilidad masculina. El mecanismo por el que se puede producir azoospermia está en relación con la propia infección pero también con la respuesta inflamatoria y autoinmune resultante, lo cual puede producir obstrucción en algún punto de la vía seminal o dañar directamente la espermatogénesis (Schuppe et al., 2017). En nuestra serie la prevalencia de ITUs es 6,6% (Tabla 6). Observamos que las tasas de éxito en estos pacientes son mejores siendo la TRE de 76% ( $p=0,016$ ), la TE de 32% ( $p=0,001$ ) y la TRNV de 28% ( $p=0,000$ ) (Tablas 28-B, 33B y 40A); siendo ésta incluso una variable significativa en el estudio multivariante aunque finalmente no entra a formar parte de los modelos predictores.

El **traumatismo testicular** presenta una prevalencia del 4,2% en esta serie (Tabla 6). Pero llama la atención su elevada TRE de 62,5% ( $p=0,44$ ), TE de 25% ( $p=0,06$ ) y TRN de 25% ( $p=0,012$ ) (Tablas 28-A, 33-B y 40-B). Dicho factor es inverso, es decir, el antecedente de traumático predispone a un mayor éxito en los objetivos del estudio, lo cual podría indicar una AO post-traumática o ser un factor de confusión.

La reparación de la **hernia inguinal** mediante mallas sin tensión se ha convertido en el procedimiento estándar para su tratamiento. Dentro de las posibles complicaciones destaca su relación con la infertilidad debido a lesiones de la vía seminal por fibrosis, compresión o iatrogenia, aunque una reciente revisión sistemática no ha encontrado asociación significativa con la infertilidad (Dong, et al., 2018). En nuestra serie el 4,9% de los pacientes tenía dicho antecedente. En estos casos las tasa de éxito son elevadas con una TRE de 68,4% ( $p=0,15$ ), TE de 26,3% ( $p=0,01$ ) y una TRNV de 15,8% ( $p=0,22$ ) (Tablas 28-A, 33-A y 40-B).

Respecto a las **alteraciones en la erección**, el número de pacientes en esta serie es bajo (4,9%) (Tabla 6). Las dificultades para lograr o mantener una erección pueden ser secundarias al componente psicológico derivado de la propia infertilidad y su estudio (Esteves, Hamada y Kondray, 2012). En el análisis bivalente objetivamos que la TRE es mayor en dichos pacientes, un 78,9% frente a 51,3% ( $p=0,019$ ) (Tabla 28-B), esto podría deberse a dificultades



para la recogida correcta de la muestra pero que la espermatogénesis esté relativamente conservada o ser un factor de confusión.

El **varicocele** representa el factor tratable más común de infertilidad masculina, afectando hasta el 35% de los varones con infertilidad primaria (Lee et al., 2009) y aproximadamente al 4-13% de las ANO y OAT severas (Esteves et al, 2016). En nuestra serie el 13,4% de los pacientes lo presentan (Tabla 7). Existen en la literatura múltiples estudios que concluyen que la varicocelectomía puede mejorar los parámetros seminales, aunque los cambios en el espermiograma pueden tardar entre 6 meses y 2 años en producirse para pacientes con OAT. En caso de varicocelectomía por ANO las TRE en eyaculado viable para ICSI se sitúa entre 10-17%, sin embargo la probabilidad de conseguir embarazo espontáneamente disminuye al 2,8-9% (Lee et al., 2009). Además, está descrito que tras la intervención el efecto no perdura a largo plazo, puesto que tras el primer año existe hasta un 55% de regresión a la azoospermia (Sönmez et al., 2018). La revisión sistemática de Esteves *et al.*, indica que realizar varicocelectomía en pacientes con ANO y varicocele clínico puede asociar mejores TRE (OR 2,65), no siendo estadísticamente significativo para la TE ni TRNV, pero debido a la naturaleza retrospectiva de los estudios incluidos se necesitan más datos para evaluarlo de forma concluyente (Esteves et al., 2016). Por otra parte, algunos estudios económicos sobre ANO y varicocele demuestran que micro-TESE presenta mejor coste-efectividad que la varicocelectomía cuando se consideran en conjunto tanto los costes directos e indirectos (Lee et al., 2009) (Kohn et al., 2017). En nuestra serie la TRE para pacientes que tienen algún grado de varicocele es de 61% (Tabla 29). La TE es de 11,5% y la TRNV de 9,6% (Tablas 34 y 41), sensiblemente mejores de lo esperado para el total de pacientes por lo que el pronóstico a priori de los pacientes con varicocele es bueno.

Según la literatura hasta el 47% de los pacientes con ANO asocian **hipogonadismo** como consecuencia de trastornos hipotalámicos, hipofisarios o testiculares. Independientemente de su etiología, es una de las causas medicamente tratables de ANO (Dabaja y Schlegel, 2013). En nuestra serie un 6,4% de los pacientes presentan el diagnóstico clínico de hipogonadismo, tan solo el 1,02% con hipogonadismo secundario (Tabla 6), por lo que la mayoría son de tipo primario en consonancia la literatura (Messeguer et al, 2003) (Dabaja y Schlegel, 2013). Las tasas de éxito se han calculado sobre el total, siendo la TRE de 52%, la TE de 16% y TRNV de 12% (Tablas 28-B, 33-B y 40-A). Dichas tasas son próximas a los resultados globales de la serie, por lo que el pronóstico de estos pacientes es favorable.

Es controvertido si el **nivel bajo de testosterona en suero** predice el éxito de TESE, porque es indicativa de la función testicular en su conjunto y puede no reflejar áreas focales de espermatogénesis activa. Según la literatura, en los varones con testosterona sérica baja y estradiol relativamente elevado el uso de un inhibidor de la aromatasa podría mejorar la producción de esperma. Sin embargo, si los niveles de estradiol son apropiados el citrato de

clomifeno o tamoxifeno podrían ser útiles (Dabaja y Schlegel, 2013). Un estudio sobre 1.054 pacientes con ANO en los que se llevó a cabo micro-TESE tras optimización de la testosterona mediante diferentes fármacos, concluyó que ni la testosterona basal ni la respuesta a la terapia hormonal preoperatoria tuvo efecto en la mejora de las TRE, TE y TRNV (Reifsnyder et al., 2012). Flannigan y Schlegel han realizado recientemente una exhaustiva revisión sobre la terapia hormonal en pacientes con ANO previo a la biopsia, encontrando un total de 675 artículos relacionados entre los que no se identifica ningún ensayo clínico controlado aleatorizado, por lo que su conclusión final es que el nivel de evidencia que respalda el uso de la terapia hormonal adyuvante es muy limitado (Flannigan y Schlegel, 2019). En nuestra serie un 3,1% de los pacientes fueron tratados con estímulo hormonal previo a la biopsia (Tabla 15), sin diferencias significativas en los resultados de las TRE, TE y TRNV (Tablas 32-A, 37-A y 44), congruente con la literatura (Reifsnyder et al., 2012).

Otro de los potenciales factores predictores de recuperación espermática es la **información genética** del paciente. Aunque se desconoce la prevalencia exacta en la población general, según las grandes series las cromosomopatías están presentes hasta en el 9% de la población (Olesen et al., 2017). Por otra parte, las anomalías genéticas identificables contribuyen al 15-20% de las formas más graves de infertilidad masculina (Flannigan and Schlegel, 2017).

El **SK** representa la anomalía cromosómica más frecuentemente relacionada con infertilidad masculina, afectando el 3-4% de los varones infértiles y al 10-12% de las ANO (Aksglaede y Juul, 2013) (Shiraishi y Matsuyama, 2019). En esta serie se han identificado un 1,2% pacientes afectados, todos ellos con cariotipo 47 XXY (Tabla 12).

Según la literatura entre el 65-85% de los pacientes con SK presentan un hipogonadismo manifiesto después de los 25 años de edad (Høst et al., 2014) (Shiraishi y Matsuyama, 2019). En nuestro estudio la media de testosterona fue de 2,52 ng/mL y la mitad de pacientes presentaba niveles por debajo de la normalidad, pero solo un paciente tenía diagnóstico de hipogonadismo manifiesto y llevaba TST (Tabla 12). El patrón seminal más frecuente de los varones afectados de SK es ANO, en consonancia con nuestra serie. Según la literatura, tan solo en el 7-8% de los pacientes se encontraron espermatozoides en el eyaculado en forma de OAT severa o criptozoospermia (Franik et al., 2016) (Gies et al., 2016). Puesto que todos los pacientes incluidos presentaban ANO, es de esperar que aquellos con espermigramas más favorables no hayan requerido biopsia y por tanto no pertenecen a este estudio.

Desde finales de los años 90s se han descrito numerosos casos de recuperación espermática positiva, actualmente la TRE en pacientes con SK se estima en aproximadamente un 50% (Corona et al., 2017). Dado que se trata de pacientes con mal pronóstico algunos autores proponen el uso de micro-TESE para mejorar la TRE. Según Corona *et al.* el éxito es de 30% con TESE y de 42,6% con micro-TESE en adultos con SK (Corona et al., 2017). En nuestro

estudio la TRE fue de 40%, congruente con la literatura pero no disponemos de ningún embarazo en SK. Clásicamente el patrón AP de la biopsia testicular más frecuente es SCO (Dabaja y Schlegel, 2013), lo cual se confirma en nuestro estudio (Tabla 12).

Las **microdeleciones** se localizan en el brazo largo del cromosoma Y en una zona conocida como factor de azoospermia o AZF (Vogt et al., 1996). Son la segunda causa de infertilidad masculina de origen genético representando aproximadamente el 1% de las azoospermias (Olesen et al., 2017). De entre ellas la más frecuente es la que afecta a la región AZFc, siendo ésta la de mejor pronóstico para la recuperación espermática por lo que se debe ofrecer micro-TESE a sus portadores (Hopps et al., 2003). En la publicación de Gallego *et al.*, se reportó que la proporción de mutaciones en nuestra población es sensiblemente diferente respecto a otras series puesto que AZFa se presentó en un 27,2% de los casos frente al 5% observado en otros estudios, en detrimento de AZFb (3-10%) y AZFc (60%) (Gallego et al., 2014). En esta serie las microdeleciones del cromosoma Y fueron detectadas en el 1,8%, teniendo en cuenta que se incluyen solo pacientes sometidos a biopsia (Tabla 14).

Según Stahl *et al.*, la TRE para varones con AZFc es de 50-60% (Stahl et al., 2010) y la TE hasta del 46% (Dabaja y Schlegel, 2013). Choi *et al.* publicaron un estudio en el que compararon TF y TE en pacientes con mutaciones AZF frente a un grupo control de ANO con estudio genético normal, demostrando que no existían diferencias estadísticamente significativas (33,3% frente a 37,5%) una vez obtenidos los espermatozoides (Choi et al., 2004). Sin embargo, en el caso de las regiones AZFa y b no se ha comunicado ninguna recuperación espermática positiva en la literatura por lo que su pronóstico es completamente desfavorable (Hopps et al., 2003) (Gallego et al., 2014). Incluimos en esta serie a un paciente con mutación AZFa que decidió someterse a biopsia por elección propia pese a la información recibida, siendo ésta negativa. La TRE total fue de 14% sin ningún embarazo, muy inferior a lo descrito en la literatura, posiblemente por el bajo número de pacientes incluidos. Existe correlación entre la AP y las microdeleciones del cromosoma Y, ya que la mutación AZFa se encuentra asociada al Síndrome de Solo Sertoli, y la AZFb se relaciona con áreas focales de Arresto Madurativo (Hopps et al., 2003). Debido a la gran variabilidad y complejidad de la región AZFc, ésta puede derivar en multitud de alteraciones histológicas y clínicas (Zhang et al., 2013). La mayoría de las ocasiones se asocia con Síndrome de Solo Sertoli (Hopps et al., 2003), compatible también con nuestros hallazgos (Tabla 14).

En la literatura podemos encontrar numerosos estudios que ponen de manifiesto que frente a otras variables como el tamaño testicular o los valores de FSH, la **AP** es el factor que mejor predice el éxito de la biopsia testicular (Seo y Ko, 2001) (Li et al., 2018). Aunque no está aconsejada con finalidad únicamente diagnóstica, los hallazgos AP podrían ayudar a estratificar a los candidatos para repetir TESE, realizar procedimientos más invasivos, o incluso considerar el uso de espermatozoides de donante si ésta es muy desfavorable (Raheem et al., 2013).

En nuestro estudio el hallazgo AP más frecuente fue la Hipoespermatogénesis en 29,5% y el Síndrome de solo células de Sertoli en 26%, seguido por atrofia/esclerosis en 8,2% y Arresto Madurativo en 6,3% (Tablas 20 y 21). Debemos tener en cuenta que estos patrones pueden coexistir o presentar diferencias en ambos testículos (Arshad et al., 2020). En nuestro estudio se decidió clasificar como mixto cuando dos o más patrones estuviesen en la misma proporción, de otro modo se consideró solo el más predominante, con la finalidad de simplificar sin incurrir en sesgos.

Diversos autores exponen que existe una correlación entre la ausencia de células germinales y la no recuperación espermática. En la Hipoespermatogénesis existen todos los estadios de la espermatogénesis pero en escasa cantidad, en el Arresto Madurativo los estadios tardíos no existen y en el Síndrome de solo células de Sertoli (el patrón más severo) no existen túbulos con células germinales. Por ejemplo, según Bonarriba *et al.* los pacientes con Hipoespermatogénesis y Arresto Madurativo presentaron TRE 70 y 43,7% respectivamente ( $p<0,001$ ), con una Sensibilidad de 95,4% y una Especificidad de 61,5%, frente a solo el 4,1% de los casos con Síndrome de solo células de Sertoli (Bonarriba et al., 2013). En la siguiente tabla se muestran los diferentes patrones AP junto con sus TRE según la literatura (Bernie, Ramasamy y Schlegel, 2013) (Raheem et al., 2012), (Almekaty et al., 2018), (Chen et al., 2019) comparado con nuestros hallazgos (Tabla 87):

Patrón AP	TRE en la literatura (%)	TRE en nuestra serie (%)
HS	73-100	79,2
AM	AM precoz 27-40 AM tardío 27-86	44,4
SCO	22,5-41	22
Atrofia/ Esclerosis	0	52,9

Tabla 87: Comparación patrones AP en nuestro estudio y la literatura

En nuestra serie destaca que las TRE son mayores para los casos de atrofia/esclerosis que para aquellos con Arresto Madurativo y Síndrome de solo células de Sertoli, no concordante con la literatura consultada (Almekaty et al., 2018). Según Caroppo *et al.*, frente a otras variables como FSH o el tamaño testicular, la AP es el único factor predictivo de recuperación espermática independiente (OR 0.071, IC 95% 0.034–0.14,  $<0.000$ ) (Caroppo et al., 2017), lo cual no hemos podido constatar en el modelo predictor de recuperación espermática que incluye las variables dependientes de biopsia testicular (Modelo 2) pese a que en el análisis bivariante la variable AP sí muestra diferencias estadísticamente significativas (Tabla 32-B).

Cabe destacar además, que las muestras deben examinarse mediante inmunohistoquímica para descartar la presencia de **CIS**, presente hasta en el 3% de los varones con alteraciones severas de la fertilidad (Dieckmann y Pichlmeier, 2004), pero en nuestro estudio no se ha encontrado ningún caso de CIS (Tabla 20).

La **relación entre la AP y las TE o TRNV** no ha sido examinada con suficiente detalle en la literatura. Pero según algunos autores incluso aquellos pacientes con patrones desfavorables, como por ejemplo el Síndrome de solo células de Sertoli, no suponen una desventaja absoluta (Almekaty et al., 2018). En el estudio bivalente de nuestra serie las TE (Tabla 37-B) y TRNV (Tabla 44) muestran diferencias estadísticamente significativas para los diferentes patrones AP, destacando siempre como el factor AP más desfavorable el Síndrome de solo células de Sertoli. A pesar de estas diferencias, y en consonancia con la literatura, el patrón AP no presenta significatividad para entrar en los modelos predictores de embarazo y RNV.

La **criptozoospermia** es la presencia de algún espermatozoide tras la centrifugación y reevaluación de un semen azoospermico. En un estudio de Tournaye *et al.* sobre posibles factores predictores se evaluó la TRE en función de los parámetros seminales, la presencia de criptozoospermia no se correlacionó de forma positiva con la TRE presentando dicho parámetro baja Se y Sp (Tournaye et al., 1997). Por el contrario, en otros estudios la TRE fue del 100% en pacientes con criptozoospermia por lo que se afirma que de forma general el pronóstico de recuperación es muy bueno (Bonarriba et al., 2013). En nuestro estudio se han incluido 7,7% con criptozoospermia debido a su indicación de biopsia (Tabla 11). Observamos que en el análisis bivalente la TRE es elevada para este grupo, 66,6% ( $p=0,007$ ) (Tabla 31). Para evitar sesgos, se ha decidido separar estadísticamente a estos pacientes en el Grupo 1 y los modelos finales se han llevado a cabo para el Grupo 0 de ANO únicamente.

## 6.5. Modelos matemáticos predictores

Se han construido un total de **nueve modelos matemáticos** mediante Regresión Logística teniendo en cuenta los tres objetivos finales de estudio por separado: recuperación espermática (Tabla 81), embarazo (Tabla 82) y RNV (Tabla 83). A continuación comentaremos brevemente los hallazgos fundamentales de cada uno.

### 6.5.1. Recuperación espermática

Según el **Modelo 1** varias **variables dependientes del varón** forman parte del modelo con AUC de ROC de 0,885 indicando una gran capacidad discriminatoria (Gráfica 1): **tamaño testicular, FSH, LH y pH seminal** (Tabla 48). Considerando los niveles que nos ha proporcionado la técnica de *cut-off* (Tabla 49) obtenemos un Índice de Concordancia de 0,969 presentando una muy buena calibración (Gráfica 2), el más alto de los expuestos, y mejorando las predicciones respecto a la utilización previa de las variables continuas.

El **Modelo 2** incluye las **variables dependientes de la biopsia testicular**. El resultado de este modelo es el más pobre, solo incluye la variable **lado**, con AUC de ROC de 0,543 y un Índice de Concordancia de 0,684, lo cual indica poca capacidad discriminatoria (Tabla 51) (Gráfica 4).

Respecto a la variable final recuperación espermática el mejor modelo obtenido es el Modelo 1.

### 6.1.2. Embarazo

Obtenemos dos modelos con las **variables dependientes del varón**. El **Modelo 3** con las variables **tamaño testicular y FSH**, y el **Modelo 4** con las variables **FSH y LH**, destacando que ninguna de las variables de la mujer entran a formar parte del mismo. El Modelo 3 presenta mejor AUC de ROC siendo de 0,821. Ambos modelos mejoran con la utilización de las variables según *cut-off* y puntuaciones de riesgo con un Índice de Concordancia de 0,909 en el Modelo 3 y 0,872 en el Modelo 4 (Gráficas 8 y 10).

Respecto a las **variables de la biopsia testicular** para lograr embarazo solo obtenemos una candidata para entrar en el modelo **Modelo 5**, el **número de CT** (Tabla 66). El AUC de ROC se calculó en 0,846 indicando muy buena capacidad discriminatoria (Gráfica 11).

Respecto a las **variables dependientes de los ciclos ICSI** finalmente llegamos al **Modelo 6** con una variable únicamente, la **TF** (Tabla 69). El AUC de ROC se calculó en 0,654 indicando una capacidad discriminatoria bastante aleatoria (Gráfica 13).

Teniendo en cuenta la consecución de embarazo los mejores modelos obtenidos son en primer lugar Modelo 5 y en segundo lugar el Modelo 3.

### 6.1.3. RNV

Respecto las **variables dependientes del varón y la mujer** obtenemos el **Modelo 7** con solo una variable, los niveles de **FSH** (Tabla 72). El AUC de ROC de 0,783 nos indica una moderada capacidad discriminatoria (Gráfica 15). Al utilizar la variable con los niveles según la técnica de *cut-off* obtenemos con un Índice de Concordancia de 0,895 (Gráfica 16).

En el **Modelo 8** con las **variables dependientes de la biopsia testicular**, obtenemos significatividad con las variables **número de muestras y número de CT** (Tabla 75). El AUC de ROC es 0,890 indicando una buena capacidad discriminatoria (Gráfica 17), la más alta de las obtenidas con la variable en forma continua. Al utilizar ambas variables con los niveles según la técnica de *cut-off* el modelo mejora con un Índice de Concordancia de 0,923 (Gráfica 18).

Por último, con las **variables dependientes de los ciclos ICSI**, llegamos al **Modelo 9** siendo significativa únicamente la **TF** (Tabla 79), al igual que cuando se exploraba la probabilidad de embarazo. El AUC de ROC se calculó en 0,651 indicando una capacidad discriminatoria baja (Gráfica 19), sin embargo si tenemos en cuenta los niveles según grupos de riesgo el Índice de Concordancia es de 0,940 presentando muy buena calibración (Gráfica 20).

Respecto a la posibilidad de lograr RNV el mejor Modelo es el 8, siendo también el que presenta mejor capacidad discriminativa de todos los expuestos.

### 6.5.4. Modelos matemáticos en la literatura

En contraste con las pruebas de diagnóstico, en las que la enfermedad está presente en el momento de la prueba, los modelos de predicción en medicina reproductiva evalúan si una combinación de factores pueden predecir la ocurrencia de un embarazo dentro de un período de tiempo especificado (Coppus et al., 2009). Existen en la literatura múltiples estudios que exploran modelos matemáticos en reproducción asistida, pero según una revisión reciente solo el 57% de los mismos incluyó el **factor masculino de infertilidad** (Ratna et al., 2020). Para la caracterización de la azoospermia como factor limitante debemos remitirnos a los estudios que seleccionan específicamente a estos pacientes y no viceversa, siendo éstos poco explorados en la literatura revisada.

Los primeros estudios publicados incluyendo a pacientes varones con infertilidad exploraron las variables conocidas frente a su **Sensibilidad, Especificidad, Falsos Positivos, Falsos Negativos, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo** usando curvas ROC. La curva **ROC** dibuja los puntos  $(1-Sp(c), Se(c))$  para cada **valor de "c" o AUC** posible que sirva para definir que cuando los niveles de la variable/Test T clasifican como "enfermo" o "sano" a los pacientes (Anexo 3) (Pencina y D'Agostino, 2004). Respecto a los criterios para escoger ese "c", deberemos tener en cuenta cada caso de forma individualizada. Por ejemplo, si

consideramos un fallo en la recuperación espermática o embarazo como un serio problema psicológico y económico optaremos por un test con elevada Especificidad y bajos Falsos Positivos; en cambio si el paciente rechaza el uso de semen de donante deberemos usar un test con elevada Sensibilidad, a pesar de la pérdida de Especificidad (Tournaye et al., 1997) (Pencina y D'Agostino, 2004). En nuestro caso, habitualmente consideramos más importante una Especificidad alta, con un número de Falsos Negativos próximo a cero, con la finalidad de poder dicotomizar claramente a los pacientes y optimizar recursos.

En nuestro estudio se han calculado los **puntos de corte óptimos** (según su Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo) para aquellas variables continuas que se incluyen en los modelos lo cual nos ayuda a clasificar a los pacientes según puntuaciones de riesgo para cada uno de los objetivos, recuperación espermática, embarazo y RNV (Anexo 3). Por ejemplo, se han determinado como *cut-off* óptimo los niveles de FSH de 12,5 mU/mL para la recuperación espermática presentando una AUC de 0,726 (Tabla 88); niveles de 10,1 mU/mL para embarazo y RNV con unas AUC de 0,783 y 0,794 respectivamente (Tablas 94 y 111). Respecto a las variables estudiadas observamos que aquellas que calibran mejor para cada objetivo final son de forma repetida la FSH y LH del varón. Siendo la variable que presenta mejor AUC de forma individual la FSH para la obtención de RNV (AUC 0,794) (Tabla 130). Pero presentando niveles más bajos que lo expuesto en su combinación con otras variables dentro de los modelos predictores obtenidos en este estudio.

Los primeros modelos matemáticos agrupaban varias de las variables en forma de **Regresión Logística** ofreciendo fórmulas matemáticas con una eficacia moderada. Por ejemplo, en el estudio de Tsujimura *et al.* para predecir el éxito en la recuperación espermática con micro-TESE, se obtiene una Sensibilidad 71% y Especificidad 71,4%, con un AUC de 0,766 (Tsujimura et al., 2004). Para la evaluación cuantitativa del efecto de cada predictor, se calcula el peso de cada uno estimando el coeficiente de regresión correspondiente en un modelo lineal (Van Loendersloot et al, 2014). Pero lo cierto es que no todas las variables presentan asociaciones de tipo lineal con los objetivos finales (TRE, TE y TRNV), y en concreto el uso de variables continuas puede resultar una limitación (como por ejemplo los niveles de FSH, LH y Testosterona) como ya hemos comentado.

Algunos autores proponen la aplicación de otros métodos, como por ejemplo la creación de una **Artificial neural network (ANN)** en el estudio de Ramasamy *et al.* Al comparar los resultados de su ANN (AUC de 0,641) con la Regresión Logística (AUC de 0,597) se observa que el primero sería más acertado. Pero analizando con detalle el estudio, teniendo en cuenta los datos y que tanto los valores de FSH como el tamaño testicular no fueron significativos en el modelo, la conclusión es que la exactitud de los resultados es pobre por lo que su uso para el predecir y poder orientar o aconsejar debe ser utilizado con cautela (Ramasamy et al., 2013).



Otra de las formas de plantear este complejo dilema en la práctica clínica puede ser a través de la **creación y análisis de curvas de decisión**. Por ejemplo, enfrentando el beneficio neto, los posibles daños y el umbral de probabilidad esperada, con los hipotéticos escenarios en los que se asume una probabilidad de 0 al 100% de éxito tras realizar el procedimiento (Vickers et al., 2016). En contraste con las medidas tradicionales de Sensibilidad, Especificidad o AUC, el beneficio neto de las curvas de decisión incorpora las consecuencias clínicas tales como el beneficio o daño a la hora de plantear un test o tratamiento, podemos ver una representación gráfica en la siguiente figura (Figura 6). Sin embargo, este método no se ha aplicado de manera extendida dentro de la medicina reproductiva (McLernon y Bhattacharya, 2016).

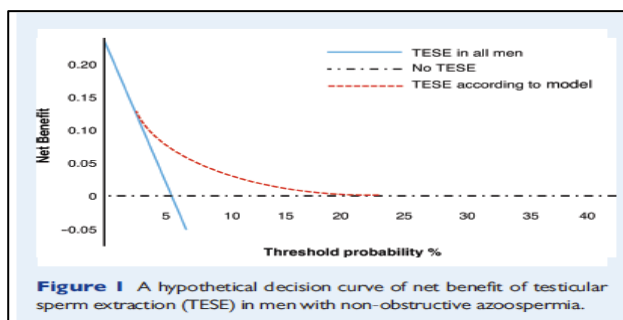


Figura 6: Modelo de Mc Lernon y Bhattacharya (2016) sobre las curvas de decisión

**La primera evaluación cuantitativa y cualitativa de TESE más ICSI** en una misma serie se publicó por Boitrelle *et al.* En su estudio se trabaja la creación de una escala de puntuación o *score* combinando de forma matemática los factores dependientes de éxito para recuperación espermática que presentan significación en la Regresión Logística multivariante que son tamaño testicular, FSH e Inhibina B. La variable que en solitario presenta el mejor resultado es Inhibina B (AUC de 0,683), pero ésta no se determinó hasta en el 40,4% de los pacientes lo que resta valor a su poder predictivo. El *score* calculado no mejora los datos individuales (con AUC de 0,663), pero ofrece dos valores umbral sobre los que clasificar a los pacientes, y según los autores como ventaja podría ser fácilmente reproducible en la práctica por lo que es un buen punto de partida. También ofrecen datos sobre la TE y TRNV, pero a este respecto cabe señalar que la TRNV de 37% es poco realista y sobreestima los resultados, puesto que se calcula solo sobre los pacientes que llevaron a cabo ICSI (89 parejas), no sobre el total de la muestra (280 pacientes con ANO), por lo que la TRNV real sería de 11,7% (Boitrelle et al., 2011), lo cual es más próximo a nuestros resultados (Tabla 26).

Según la literatura el parámetro preferido para expresar el éxito en TRA es la **tasa acumulada** (Hull et al., 1992). Vloeberghs *et al.* publicaron el primer estudio con **TESE y micro-TESE más ICSI** que unifica resultados (TRE, TE y TRNV) en una misma serie, añadiendo el uso de tasas acumuladas crudas y esperadas. El cálculo se realiza sobre aquellos pacientes con una primera biopsia positiva que optan a ICSI obteniendo una tasa acumulada cruda y esperada para RNV de 37 y 78% respectivamente, mientras que la TRNV para el total de pacientes que

se someten a biopsia desciende a 13,4% (Vloeberghs et al., 2015). Almekaty *et al.* utilizan el mismo planteamiento en su estudio, siendo la TRNV de 15,5%, la TRNV acumulada cruda de 48,7% y TRNV acumulada esperada de 71,1% (Almekaty et al., 2018). En nuestro caso la TE acumulada cruda a la que hemos llamado “real/observada” o TAR para embarazo sería de 32,5%, y TRNV acumulada cruda “real/observada” o TAR para RNV de 26,9%, similar a lo expuesto en la literatura. Mientras que las tasas acumuladas esperadas o TAE serían 100% tras los 6 ciclos ICSI puesto que solo un paciente lo lleva a cabo con resultado positivo, por lo que no es muy representativo (Tablas 85 y 86).

Por una parte, consideramos que los resultados deben comunicarse en forma de TRNV y no con la TRE como resultado final del tratamiento para parejas con ANO, pero el uso de la tasa acumulada debe interpretarse con cautela como hemos visto. Por otra parte, limitar el estudio a una sola biopsia no parece apropiado, puesto que en casos de ANO la cantidad de espermatozoides recuperados suele ser escasa y lo más frecuente es que se requiera de más de una biopsia para poder realizar uno o varios ciclos ICSI como hemos constatado en nuestro trabajo. Por lo tanto, consideramos más realista analizar de forma longitudinal la suma de las biopsias y ciclos ICSI de cada pareja como se ha planteado en nuestro estudio, lo cual presenta mayor complejidad estadística y sobretodo para la interpretación de los datos. De esta forma, como indica Vloeberghs *et al.* en sus conclusiones, podríamos afirmar que 4 de cada 10 pacientes con biopsia positiva que realizan ICSI conseguirá finalmente un RNV, pero solo 1 de cada 7 de los candidatos iniciales a biopsia lo logrará (Vloeberghs et al., 2015). Consideramos que este tipo de información es necesaria a la hora de plantear las opciones a una pareja con infertilidad secundaria a ANO.

Recientemente se han publicado dos artículos consecutivos de gran impacto relacionados con nuestro trabajo. Por un lado **Cissen y Meijerink et al.** presentan la mayor serie respecto a modelos matemáticos para predecir la obtención de espermatozoides con TESE en ANO, con un total de 1371 pacientes (Cissen et al., 2016), y posteriormente para la predicción de RNV tras ICSI usando el material obtenido de 1559 TESE (Meijerink et al., 2016). Ambos son estudios bien diseñados donde se construyen **modelos de Regresión Logística** con aquellas variables significativas de la misma forma que hemos llevado a cabo en nuestro estudio. Pero existen algunas dificultades o limitaciones que debemos señalar. La primera es que se asume una asociación lineal entre variables predictoras como LH, FSH y testosterona, lo cual ya ha sido debatido anteriormente. En segundo lugar, los autores amplían el umbral para la selección de las variables considerando una  $p < 0,2$  (McLernon y Bhattacharya, 2016). Por otra parte, respecto al planteamiento longitudinal de ambos estudios cabe destacar que realmente no partimos de la misma serie en ambos casos, puesto que los modelos se construyen por separado y para el cálculo de RNV se han seleccionado solo las TESE positivas que consiguen iniciar al menos un ciclo ICSI, con lo cual el resultado estaría sobreestimado con una TRNV final de 22,3%. Aún así, tras construir los modelos matemáticos correspondientes, ofrecen

datos con moderado valor pronóstico siendo el AUC de 0,69 y 0,62 respectivamente (Cissen et al., 2016) (Meijerink et al., 2016). Nuestros modelos matemáticos obtenidos presentan unos valores pronósticos superiores a estos estudios (Tablas 81-82-83).

En la **revisión y metaanálisis sobre resultados de biopsia más ICSI en varones con ANO** de Corona *et al.* se pretende identificar factores determinantes de recuperación espermática calculando de forma secundaria las TE y TRNV, y por primera vez se sintetizan los resultados de fertilidad tras ICSI aportados en la literatura. En el análisis de Regresión Logística el único factor que presentó una relación significativa con la TRE fue el volumen testicular, sobretodo para aquellos volúmenes mayores de 12,5 ml, con una TRE de 60% ( $p<0.0001$ ), Especificidad 73% y Sensibilidad 74%. La TE acumulada fue de 29% por ciclo de ICSI, siendo la TRNV de 10% y la TRNV acumulada de 24% sin identificar ningún factor predictor significativo (Corona et al., 2019). Estos datos finales están en línea con nuestros resultados. Dentro de las limitaciones de este tipo de estudios de revisión y metaanálisis destaca sobretodo la heterogeneidad de los varones con ANO. A lo que se suman algunos datos no reflejados pero que pueden interferir sustancialmente, como diferencias en la realización de la técnica quirúrgica, experiencia y tiempo dedicado por el urólogo en la recogida de muestras, así como la experiencia del embriólogo en particular y del laboratorio de embriología en general.

Por último, según un reciente estudio de revisión enfocado en el **análisis metodológico** de las publicaciones sobre obtención de espermatozoides mediante micro-TESE en pacientes con ANO, se constata que los resultados publicados son muy heterogéneos lo cual dificulta su interpretación y la creación de guías clínicas de manejo. Los autores refieren que existe en la literatura una falta de información sobre la cantidad y calidad de los espermatozoides recuperados así como el número de CT preservados (expresado en menos del 10% de los artículos), el papel del embriólogo de forma intraoperatoria (caracterizado en aproximadamente el 30% de los estudios) y los resultados clínicos definidos como embarazo y RNV (presente en menos del 40% de los estudios) (Ernandez et al., 2021). Teniendo en cuenta los datos analizados en nuestro estudio podemos afirmar que ofrecemos información detallada y resultados consistentes. Incluimos información prequirúrgica de ambos miembros de la pareja, datos sobre los espermatozoides recuperados mediante biopsia especificando el número de CT, complicaciones según la técnica empleada, se define el papel del embriólogo durante el proceso de extracción de muestras para su propio análisis *in situ* y los resultados finales se expresan en forma tanto de embarazo como de RNV. Por lo que metodológicamente la construcción de este estudio ha sido adecuada, completa y acorde a nuestros objetivos.

## 6.4. Aplicabilidad

La importancia final de estos modelos no es solo su propia validez y la forma en la que están contruidos, sino su **aplicabilidad a la práctica clínica** puesto que la principal razón para utilizarlos es ayudar a pacientes y médicos en la toma de decisiones, teniendo en cuenta el beneficio esperado de un tratamiento frente a los posibles efectos secundarios del mismo (McLernon y Bhattacharya, 2016).

Actualmente el consejo que damos en la consulta a los pacientes con ANO que desean someterse a una TRA se basa en la tasa absoluta de recuperación espermática y embarazo según la literatura reciente. Gracias a los datos sobre las tasas de éxito aportados en este estudio podemos ofrecer cifras reales sobre los resultados en nuestro centro. Esto nos permitirá ajustar mejor el consejo y evitar procedimientos innecesarios seleccionando mejor a los pacientes que desean someterse a biopsia testicular. Tampoco disponemos de ningún tipo de modelo predictor en la práctica clínica diaria, por lo que los modelos matemáticos aportados abren nuevas perspectivas y su implementación sería aconsejable.

Los modelos de predicción a menudo se traducen de una compleja ecuación matemática a un **formato fácil de usar clínicamente**. Por ejemplo, a partir de la ecuación de un modelo de Regresión Logística, los coeficientes de los predictores se redondean a enteros y se suman para generar puntuaciones de riesgo, tal y como se ha hecho en este estudio. El estilo de presentación también ha evolucionado, desde ecuaciones de regresión a normogramas e incluso se están popularizando las calculadoras en línea con acceso abierto (Mc Lernon et al., 2016). En nuestro caso el uso de los puntos de corte obtenidos mediante *cut-off*, así como la clasificación de pacientes en grupos de riesgo mediante puntuaciones o *score* son dos formas sencillas de aplicar los resultados a la práctica diaria por cualquier profesional.

## 6.5. Limitaciones del estudio

Los **estudios observacionales** suponen de forma intrínseca algunos sesgos o limitaciones. Al ser este un estudio longitudinal que abarca unos 15 años debemos de tener en cuenta la evolución y las mejoras en las técnicas quirúrgicas empleadas, en el laboratorio, cambios en los protocolos de la práctica diaria, además de la destreza, habilidad y experiencia quirúrgica, así como posibles cambios legislativos respecto a la congelación y uso del material en los TRA.

Una de las problemáticas en el caso de pacientes afectos de ANO y los TRA efectuados, es la **escasa cantidad de eventos** en relación a la **gran cantidad de variables** implicadas teniendo en cuenta el papel de dos individuos. Es necesaria una selección previa de dichas variables que ya han sido estudiadas como predictoras por escaso que sea su efecto. En nuestro estudio se han recogido inicialmente un total de 77 variables, 53 dependientes del varón y 24 de la mujer, posteriormente algunas se han agrupado o simplificado a efectos estadísticos como se ha comentado previamente en cada caso.

Dado que se analizan tantas variables para un mismo evento no es infrecuente que existan muchos **casos con información incompleta y valores perdidos**. En nuestro caso encontramos datos incompletos en la historia clínica, sobretodo debido a aquellos pacientes provenientes de otros centros durante los años 2001-2008. Debido a las diferentes carteras de servicio en las Comunidades Autónomas, los pacientes eran remitidos únicamente con la finalidad de realizar biopsia testicular, pero en caso de obtener material válido para TRA éste se remitía de nuevo a su centro de referencia. Para poder confirmar el resultado del ciclo de ICSI en los casos con pérdida de seguimiento se llevó a cabo una encuesta telefónica (Apéndice 2). En la literatura, la mayoría de los autores no comunican los valores perdidos o los métodos empleados para imputar dicha información. Otros han propuesto el uso de **modelos con imputaciones múltiples** aun asumiendo las posibles limitaciones del método (Cissen et al., 2016) (Meijerink et al., 2016). Y algunos estudios incluso excluyen a los pacientes con datos incompletos (Ratna et al., 2020). Pero en nuestro caso este procedimiento conllevaría una pérdida del poder estadístico por lo que lo que se ha llevado a cabo es un ajuste sobre la muestra como se ha explicado previamente en el apartado material y métodos sobre verosimilitud.

Respecto a la variable de **anatomía patológica**, hasta en el 21,6% de las biopsias no se solicitó muestra para su análisis (Tabla 20). Este porcentaje podría considerarse una limitación del estudio, aunque hay que destacar que la variable no entra a formar parte de los modelos predictores finales por lo que resta importancia.

Una de las hormonas utilizadas como factor pronóstico para la recuperación espermática es la **Inhibina B**, producida por las células de Sertoli del testículo, que actúa como regulador negativo de la FSH (Toulis et al., 2010). Según Bonarriba *et al.* la Inhibina B baja (<67 pg/ml)

se correlaciona mejor con el fracaso en la recuperación espermática que la FSH alta (>12,5 mUI/ml), con un Valor Predictivo Negativo de 81,5%, una OR de 15,5 y la mejor AUC en las curvas ROC (AUC 0,855), seguido de la relación Inhibina B y FSH (AUC 0,824). La explicación podría estar en que la INH B es producto directo de las células de Sertoli, y tiene una relación más estrecha con la espermatogénesis, mientras que la secreción de FSH depende del *feedback* que ejerce la propia Inhibina B (Bonarriba et al., 2013). Por el contrario, la mayoría de estudios concluyen que la Inhibina B no tiene suficiente valor predictivo (Vernaeeve et al., 2002). Además, presenta escasa Sensibilidad cuando los niveles son muy bajos, por lo que no se aconseja como único marcador en la toma de decisiones (Toulis et al., 2010) (Bonarriba et al., 2013). Tampoco debe usarse en combinación con FSH para excluir a pacientes de una posible biopsia tipo TESE (Tunc et al., 2006) (Ruiz et al., 2010) o micro-TESE (Bernie et al., 2013). En nuestro centro no disponemos de dicha determinación en el laboratorio de forma rutinaria. Pero dado que la evidencia existente indica que los niveles de Inhibina B tienen mínimo o nulo valor predictivo en las TRE (Arshad et al., 2020), aunque se incluye en este apartado a modo explicativo, realmente no lo consideramos una limitación del estudio.

Otro de los factores limitantes del estudio es la **alta prevalencia de abandono de las TRA**. El principal motivo mencionado por las parejas que abandonan el tratamiento es el estrés emocional. El grado de estrés suele aumentar cuando se intensifica el tratamiento y cuando se prolonga en el tiempo, siendo las experiencias más estresantes las que se producen con la decepción ante el fracaso del tratamiento o durante el tiempo de espera de los resultados. Según la literatura el 54% de las parejas abandona el tratamiento con FIV sin conseguir un embarazo y antes de haber completado tres ciclos de tratamiento (Olivius et al., 2002) (Matorras, 2011). En este estudio 126 mujeres recibieron ciclos ICSI, habiendo obtenido material apto en 204 biopsias de los 389 pacientes, por lo tanto en 78 parejas se no utilizó el material obtenido por diferentes causas como podría ser una baja respuesta a la HOC, material no apto tras la descongelación, elección de uso de semen de donante, pérdida de seguimiento o abandono definitivo del tratamiento de fertilidad (Figura 4).

La **validación interna** forma parte de la segunda fase de la creación de modelos predictores, siendo el mínimo requisito a cumplir para comprobar su reproductibilidad. Puede ser evaluado mediante el cálculo de su capacidad discriminativa y el grado de calibración (Van Loendersloot et al., 2014) (Mc Leron et al., 2016) tal y como se ha llevado a cabo en nuestro estudio. Pero para modelos de fertilidad, la calibración en una cohorte externa tiende a ser una medida muy importante de rendimiento debido a la heterogeneidad de la población a estudio (Mc Leron et al., 2016) (Ratna et al., 2020). Los primeros estudios en varones con ANO que llevan a cabo **validación externa** para predecir el éxito de biopsia testicular más ICSI son las publicaciones de Cissen y Meijerink *et al.* (Cissen et al., 2016) (Meijerink et al., 2016). El hecho de no contar con ello en nuestro trabajo puede suponer una limitación pero abre nuevas líneas de investigación para poder validar externamente nuestros modelos.

## 6.6. Líneas futuras

Como podemos observar, en la última década un importante número de estudios con modelos predictores ha sido publicado mejorado considerablemente la calidad de los mismos respecto a su relevancia clínica, metodología, rigor y utilidad (Ratna et al., 2020). Recientes estudios apuntan **líneas futuras de investigación** en dirección a la **Inteligencia Artificial (IA)**, que es la automatización de la interpretación de datos usando reglas algorítmicas para emular la lógica de expertos humanos, para predecir por ejemplo los parámetros del semen, recomendar un estudio genético o seleccionar embriones en FIV (Chu et al., 2019).

El primer estudio para la predicción de presencia/ausencia de espermatozoides en pacientes sometidos a TESE por ANO mediante **árboles de decisión basados en rutinas automáticas** ha sido publicado por Zeadna et al., cuyo objetivo es aumentar el poder de la pequeña muestra (119 pacientes) para crear un algoritmo que combina gran cantidad de árboles, y por otro lado comparar sus resultados con la Regresión Logística multivariante clásica. Siendo la TRE de 65,3% se encontró que su modelo (que incluye las variables FSH, LH, testosterona, volumen seminal, edad, IMC, etnia y tamaño testicular) presentaba superioridad respecto a la Regresión Logística multivariante con una AUC de 0,807 frente a 0,750, con una Sensibilidad algo menor (91% frente a 97%), pero con mejor Especificidad (51% frente a 25%). Una de las ventajas del algoritmo es la actualización automática con el uso de datos adicionales y su alto potencial como sistema de control de calidad, pero se trata de resultados preliminares que se proponen como punto de partida para explorar con mayores tamaños muestrales (Zeadna et al., 2020).

Según algunos autores, estos sofisticados modelos automáticos todavía no están preparados para el consejo a los pacientes (Caroppo y Colpi, 2020). Las investigaciones futuras deberían centrarse en la **actualización de los modelos de predicción existentes** y ajustarlos o recalibrarlos para las circunstancias locales o temporales en lugar de desecharlos y desarrollar nuevos. De esta manera, podría fortalecerse la toma de decisiones individualizadas y basadas en la evidencia así como contribuir al uso racional de los recursos (Van Loendersloot et al, 2014). Siguiendo esta línea, la tercera fase en la creación de un modelo predictor sería el **análisis de su impacto**, medido como la mejoría en la toma de decisiones en términos de calidad o coste-efectividad (Van Loendersloot et al, 2014). Es por ello que consideramos que los modelos matemáticos propuestos en este estudio podrían significar un buen punto de partida para futuras investigaciones en nuestro medio.





## 7. Conclusiones

Con la creación de modelos matemáticos podemos predecir el éxito en el tratamiento de reproducción asistida en pacientes con ANO.

La probabilidad de **recuperación espermática** mediante biopsia testicular para pacientes con ANO es de 52,4%. El éxito en forma de **embarazo y RNV** en tratamiento de ICSI realizados con el material proveniente de la biopsia testicular para pacientes con ANO y sus parejas es de 10,5% y 8,7% respectivamente. Mediante el **análisis no paramétrico** obtenemos una TE acumulada de 32,5% y una TRNV acumulada de 26,9%. Por lo tanto, globalmente uno de cada diez pacientes candidatos a biopsia testicular por ANO conseguirán paternidad biológica.

Mediante análisis bivalente se han determinado las **variables influyentes o factores predictores** de éxito para los tres objetivos finales. Para la **recuperación espermática** resultan significativas las variables edad del varón, tipo de infertilidad, antecedente de neoplasias, tratamiento con QT y RT, ITUs, alteraciones de la erección, biopsia testicular previa, tamaño testicular, pH seminal, recuento de espermatozoides, recuento y motilidad tras su centrifugado, FSH, LH, diagnóstico clínico, tipo de biopsia, lado, formas amorfas, motilidad, número de muestras, número de CT y resultado de AP. Para el **embarazo** resultan significativas las variables hernia inguinal, ITUs, tamaño testicular, FSH, LH, motilidad de los espermatozoides en la biopsia, número de CT, resultado de AP, ovocitos fecundados, TF y embriones transferidos. Y para la obtención de **RNV** son significativas las variables traumatismo testicular, ITUs, FSH, LH, número de muestras, motilidad de los espermatozoides en la biopsia, número de CT, resultado de AP, ovocitos fecundados, TF y embriones transferidos.

Mediante la técnica de *cut-off* se han calculado los **puntos de corte óptimos** (según su Se, Sp, VPP, VPN) para las siguientes variables continuas: edad del varón y la mujer, FSH, LH, AMH, pH seminal, número de muestras, número de incisiones, recuento folicular, ovocitos recuperados, ovocitos microinyectados, ovocitos fecundados, embriones transferidos, número de células, grado embrionario y TF.

A través del estudio de los factores implicados y el análisis multivariante mediante Regresión Logística se ha establecido un proceso de modelización matemática para determinar qué variables explicativas entran en cada modelo logrando construir en total **nueve modelos matemáticos predictores**.

Respecto a la **recuperación espermática** el mejor modelo obtenido es el que incluye el tamaño testicular, FSH, LH, pH seminal y LH junto al tamaño testicular con un AUC de 0,885 (Modelo 1).

Teniendo en cuenta la consecución de **embarazo** los mejores modelos obtenidos son el que incluye el tamaño testicular y FSH con una AUC de 0,821 (Modelo 3), y el que incluye el número de criotubos con un AUC de 0,846 (Modelo 5).

Respecto a la posibilidad de lograr **RNV** destaca el modelo que incluye número de muestras y número de criotubos con un AUC de 0,890 (Modelo 8), siendo el que presenta mejor capacidad discriminativa de todos los expuestos.

Mediante **validación interna** se ha revisado el ajuste de los datos para cada uno de los modelos utilizando varias técnicas, como calibración y discriminación. De esta forma conocemos la **capacidad predictiva** de los mismos.

El uso de las variables continuas recodificadas según **cut-off** en cada modelo mejora las predicciones, así los mismos modelos con puntuaciones de riesgo presentan todos ellos mejores índices de concordancia, siendo el mejor de los obtenidos el Modelo 1 con un índice de concordancia de 0,969.

En **conclusión**, los pacientes con infertilidad severa, y en concreto aquellos afectados de ANO, pueden llegar a ser padres mediante recuperación espermática y posterior tratamiento con ICSI. El uso de modelos que agrupan de forma matemática dichos factores mejora las predicciones individuales, clasifica a los pacientes en grupos de riesgo y nos ayuda ofrecer una mejor información a las parejas que optan a recuperación espermática e ICSI.



## 8. Apéndice 1

### Aprobación del proyecto comité ética

 <b>GENERALITAT VALENCIANA</b> CONSELLERIA DE SANITAT	 <b>AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT</b>	 <b>La Fe</b> DEPARTAMENT DE SALUT RPNT-CEIB-04 (A)
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA**

Don Serafin Rodríguez Capellán, Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

**CERTIFICA**

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha 3 de junio de 2014, el Proyecto de Tesis titulado "DESARROLLO DE MODELOS MATEMÁTICOS PREDICTIVOS EN TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA PARA PACIENTES CON AZOOSPERMIA NO OBSTRUCTIVA", con nº de registro 2014/0208.

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Tesis que será realizado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe por el/la Dr. / Dra. **MARIA ANGELES CONCA BAENA** del servicio de **UROLOGIA** como Investigador Principal, siendo el Dr. Antonio Pellicer Martínez, el Director de la Tesis, y el Dr. Salvador Arlandis Guzmán, el Tutor del Hospital.

**Miembros del CEIB:**

**Presidente:**  
Dr. JUAN SALOM SANVALERO (Unidad de Circulación Cerebral Experimental)

**Vicepresidente:**  
Dr. JOSE VICENTE CERVERA ZAMORA (Hematología)

**Secretario:**  
D. SERAFIN RODRIGUEZ CAPELLAN (Asesor jurídico)

**Miembros:**  
Dr. SALVADOR ALIÑO PELLICER (Catedrático Farmacólogo Clínico)  
Dra. BELEN BELTRAN NICLOS (Medicina Digestiva)  
Dra. INMACULADA CALVO PENADES (Reumatología Pediátrica)  
Dr. JOSE VICENTE CASTELL RIPOLL (Director de Investigación)  
Dra. REMEDIOS CLEMENTE GARCIA ((Medicina Intensiva) (Miembro CBA))  
Dra. MARIA JOSE GOMEZ-LECHON MOLINER (Investigadora del Grupo Acreditado en Hepatología Experimental)  
Dr. RAMIRO JOVER ATIENZA (Doctor en biología-Universidad de Valencia- Unidad de Bioquímica y Biología Molecular)  
Dr. JAVIER PEMAN GARCIA (Investigador del Grupo Acreditado multidisciplinar para el estudio de la Infección Grave)  
Dr. ALFREDO PERALES MARIN (Jefe de Servicio - Obstetricia)  
Dr. JOSE LUIS PONCE MARCO ((Unidad de Cirugía Endocrino Metabólica)  
Dr. JOSE LUIS VICENTE SANCHEZ (Jefe de sección-Unidad de Reanimación)  
Dra. PILAR SAENZ GONZALEZ (Neonatología)  
Dr. MELCHOR HOYOS GARCIA (Gerente del Departamento de salud nº 7-La Fe)  
Dra. BEGOÑA POLO MIQUEL ((Gastroenterología Pediátrica)  
Dr. ISIDRO VITORIA MIÑANA (Pediatria)  
Dra. EUGENIA PAREJA IBARS (Unidad de Cirugía y Trasplante Hepático)  
Dr. JAIME SANZ CABALLER (Investigador del Grupo Acreditado en Hematología y Hemoterapia)  
Dra. MARIA LUISA MARTINEZ TRIGUERO (Análisis Clínicos)  
Dra. MARIA TORDERA BAVIERA (Farmacéutica del Hospital)  
Dr. JESUS DELGADO OCHANDO (Diplomado en Enfermería) (Miembro Comisión de Investigación))  
Dr. JOSE MULLOR SANJOSE (Investigador del Grupo de Investigación Traslacional en Enfermedades Neurosensoriales)  
Dr. JOSE ANTONIO AZNAR LUCEA (Jefe de Unidad - Hemostasia y Trombosis)  
Dr. ENRIQUE VIOSCA HERRERO (Jefe de Servicio - Medicina Física y Rehabilitación)  
Dr. RAFAEL BOTELLA ESTRADA (Dermatología)





Lo que firmo en Valencia, a 3 de junio de 2014



Fdo.: Don Serafin Rodríguez Capellán  
Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica

## 9. Apéndice 2

### Ampliación comité ética

		
<b>DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA</b>		
Don Serafín Rodríguez Capellán, secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,		
<b>CERTIFICA</b>		
Que este Comité, ha evaluado en su sesión de fecha 7 de abril de 2015, la propuesta del investigador relativa a la modificación:		
Nº de modificación: ENCUESTA TELEFÓNICA Versión/fecha de la Hoja de información al paciente y Consentimiento Informado: 16 de marzo de 2015		
pertenciente al proyecto de investigación:		
Nº de referencia: 2014/0208 Título: "DESARROLLO DE MODELOS MATEMÁTICOS PREDICTIVOS EN TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA PARA PACIENTES CON AZOOSPERMIA NO OBSTRUCTIVA"		
Que este Comité, emite un <b>DICTAMEN FAVORABLE</b> para la realización de la modificación al Proyecto de Tesis que se está realizando en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe por el/la Dr. / Dra. <b>MARIA ANGELES CONCA BAENA</b> del servicio de <b>UROLOGÍA</b> como Investigador Principal, siendo el Dr. Antonio Pellicer Martínez, el Director de la Tesis, y el Dr. Salvador Arlandis Guzmán, el Tutor del Hospital.		
Composición CEIB:		
<b>Presidente:</b> Dr. JUAN SALOM SANVALERO (Unidad de Circulación Cerebral Experimental)		
<b>Vicepresidente - Farmacólogo Clínico:</b> Dr. JOSE VICENTE CERVERA ZAMORA (Hematología)		
<b>Secretario- Licenciado en Derecho:</b> D. SERAFIN RODRIGUEZ CAPELLAN (Asesor jurídico)		
<b>Miembros:</b> Dr. SALVADOR ALIÑO PELLICER (Catedrático Farmacólogo Clínico) Dra. BELEN BELTRAN NICLOS (Medicina Digestiva) Dra. INMACULADA CALVO PENADES (Reumatología Pediátrica) Dr. JOSE VICENTE CASTELL RIPOLL (Director de Investigación) Dra. REMEDIOS CLEMENTE GARCIA ((Medicina Intensiva) (Miembro CBA)) Dra. MARIA JOSE GOMEZ-LECHON MOLINER (Investigadora del Grupo Acreditado en Hepatología Experimental) Dr. RAMIRO JOVER ATIENZA (Doctor en biología-Universidad de Valencia- Unidad de Bioquímica y Biología Molecular) Dr. JAVIER PEMAN GARCIA (Investigador del Grupo Acreditado multidisciplinar para el estudio de la Infección Grave) Dr. ALFREDO PERALES MARIN (Jefe de Servicio - Obstetricia) Dr. JOSE LUIS PONCE MARCO (Unidad de Cirugía Endocrino Metabólica) Dr. JOSE LUIS VICENTE SANCHEZ (Jefe de sección-Unidad de Reanimación) Dra. PILAR SAENZ GONZALEZ (Neonatología) Dr. MELCHOR HOYOS GARCIA (Gerente del Departamento de salud nº 7-La Fe) Dra. BEGOÑA POLO MIQUEL (Gastroenterología Pediátrica) Dr. ISIDRO VITORIA MIÑANA (Pediatria) Dra. EUGENIA PAREJA IBARS (Unidad de Cirugía y Trasplante Hepático) Dr. JAIME SANZ CABALLER (Investigador del Grupo Acreditado en Hematología y Hemotransplante) Dra. MARIA LUISA MARTINEZ TRIGUERO (Análisis Clínicos) Dra. MARIA TORDERA BAVIERA (Farmacología del Hospital) Dr. JESUS DELGADO OCHANDO (Diplomado en Enfermería (Miembro Comisión de Investigación)) Dr. JOSE MULLOR SANJOSE (Investigador del Grupo de Investigación Traslacional en Enfermedades Neurosensoriales) Dr. JOSE ANTONIO AZNAR LUCEA (Jefe de Unidad - Hemostasia y Trombosis) Dr. ENRIQUE VIOSCA HERRERO (Jefe de Servicio - Medicina Física y Rehabilitación) Dr. RAFAEL BOTELLA ESTRADA (Dermatología)		
Lo que firmo en Valencia, a 7 de abril de 2015		
		
Fdo.: Serafín Rodríguez Capellán Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica		

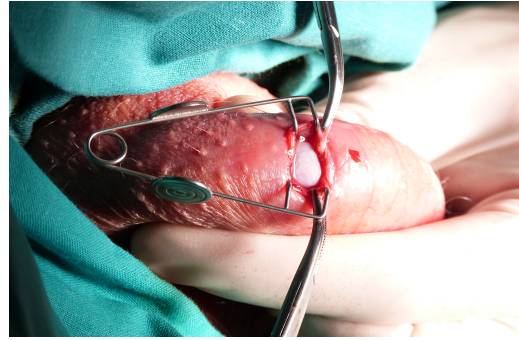


## 10. Anexo 1

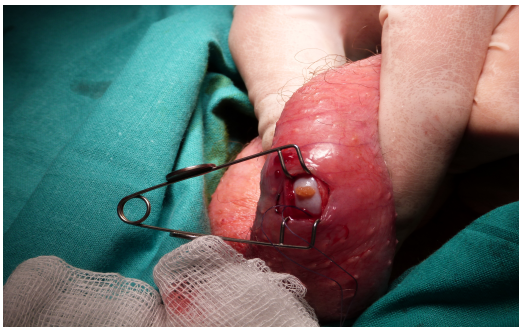
### 10.1. Imágenes biopsia TESE



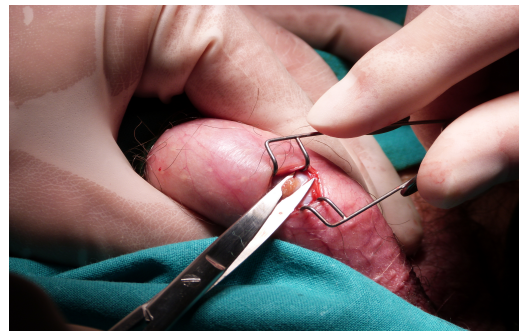
**Imagen 1:** Infiltración de anestésico local en el lugar de incisión escrotal



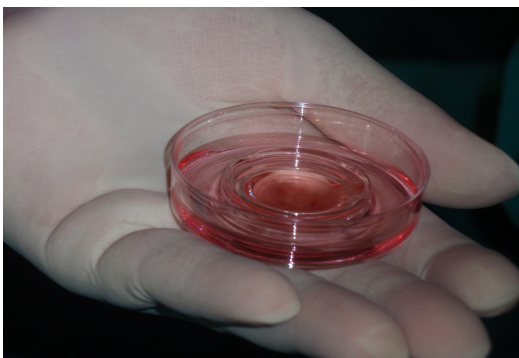
**Imagen 2:** Apertura por capas hasta exponer la albugínea testicular, colocación de separador autoestático



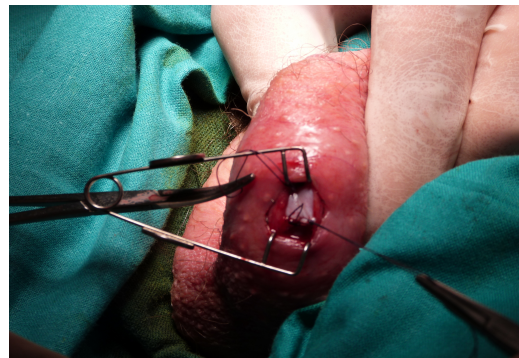
**Imagen 3:** Apertura de la albugínea en el polo superior, medio e inferior sucesivamente, para extrusión de la pulpa testicular



**Imagen 4:** Toma de dos muestras por cada incisión mediante tijera



**Imagen 5:** Entrega de muestras al laboratorio de biología mediante placa de Petri



**Imagen 6:** Cierre de las incisiones en la albugínea mediante sutura continua

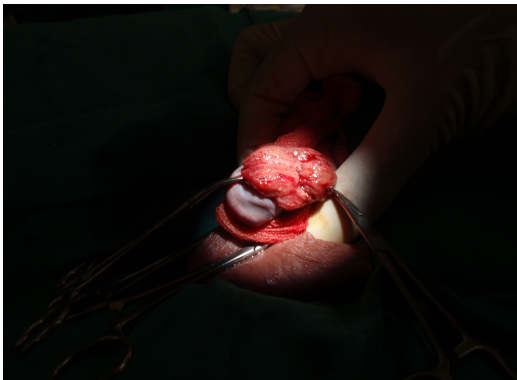
## 10.2. Imágenes biopsia Micro-TESE



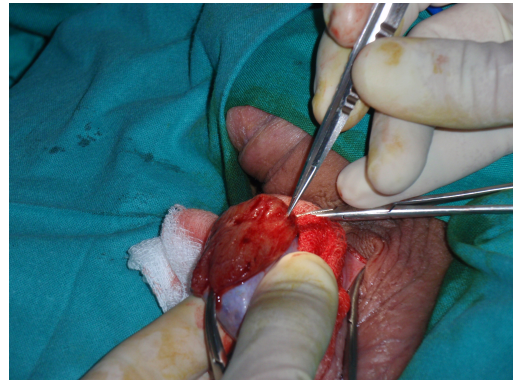
**Imagen 7:** Apertura del rafe medio escrotal para la exposición de ambos testículos



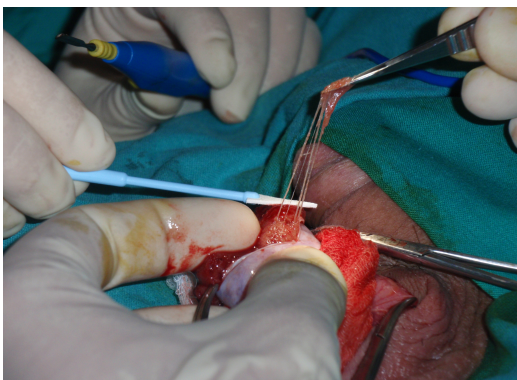
**Imagen 8:** Colocación del microscopio óptico a 25x'



**Imagen 9:** Apertura de la albugínea en la línea media para exposición amplia de la pulpa testicular



**Imagen 10:** Extrusión de pulpa para poder observar al microscopio aquellos túbulos más gruesos y de coloración opaca



**Imagen 11:** Dislaceración de los túbulos seleccionados como muestra

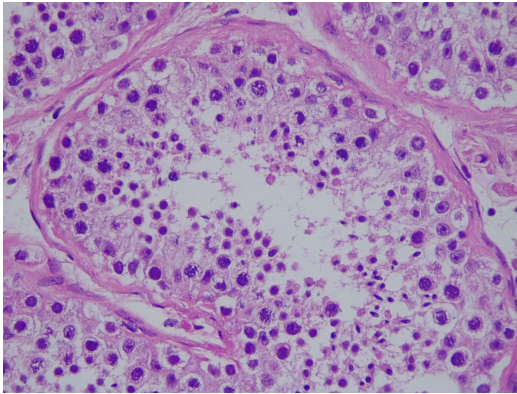


**Imagen 12:** Cierre de las incisiones en la albugínea mediante sutura continua

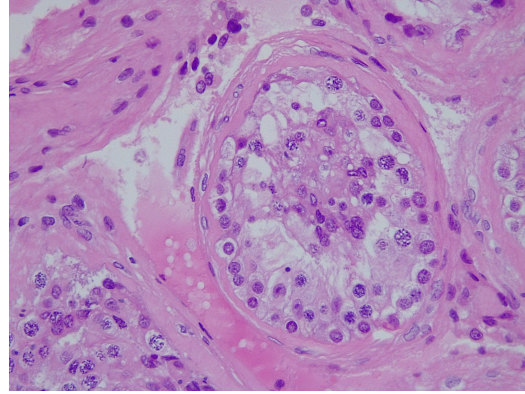


## 11. Anexo 2

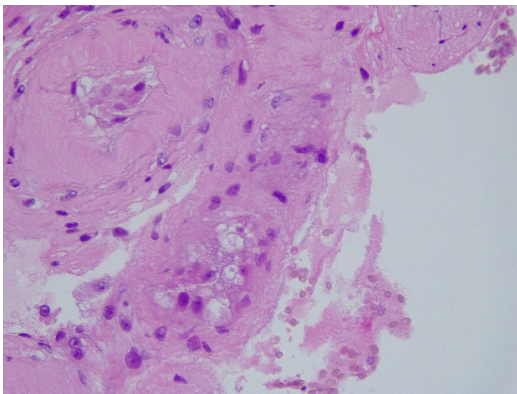
### Patrones AP



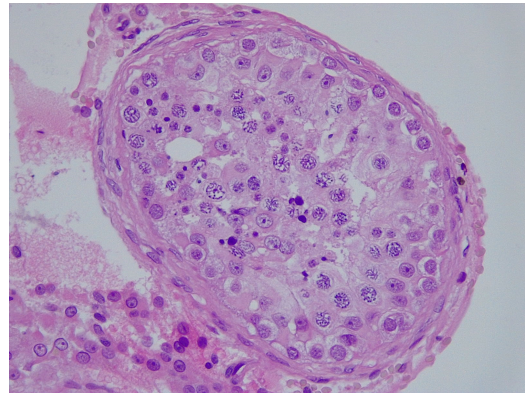
**Imagen 13:** Espermatogénesis normal



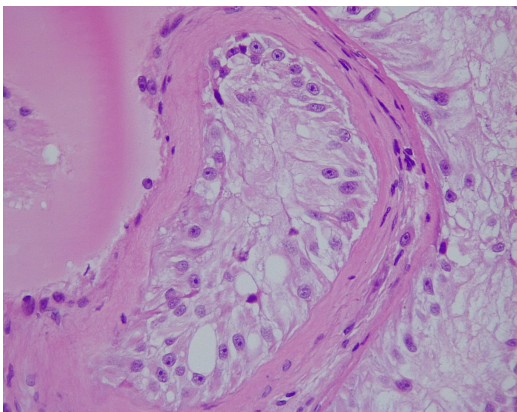
**Imagen 14:** Arresto madurativo (AM)



**Imagen 15:** Hialinización y atrofia



**Imagen 16:** Hipoespermatogénesis (HS)



**Imagen 17:** Síndrome de solo células de Sertoli (SCO)



## 12. Anexo 3

### Selección de puntos de corte para variables continuas

#### 12.1. Recuperación espermática

Estudio pormenorizado de nuestra base de datos mediante frecuencia en los valores, curvas ROC y criterios de selección del punto de corte óptimo. Buscamos en todas las variables (Test T: FSH, LH, pH, edad del varón) el **valor “c”** que sirva para definir que cuando los niveles de la variable/Test T son menores o iguales está “sano” (traducido como recuperación espermática positiva tras la biopsia); si está por encima de ese valor “c” está enfermo (NO hay recuperación espermática). Por tanto en este caso,  **$T \geq c$**  clasifica como “**enfermo**” es decir, **NO** hay espermatozoides y  **$T < c$**  clasifica como “**sano**” es decir, **SÍ** hay espermatozoides. Definimos posteriormente los siguientes valores:

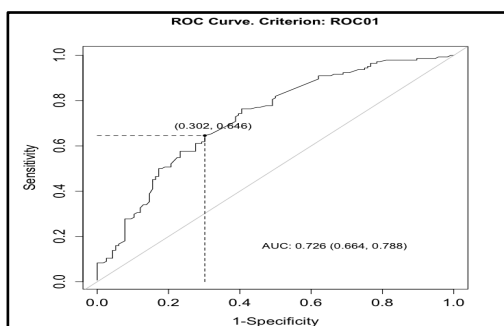
- **Sensibilidad (Se):** probabilidad de que el Test clasifique como “enfermo” cuando lo está realmente. En nuestro contexto: que el valor de la variable sea mayor que “c” cuando NO se van a recuperar espermatozoides.
- **Especificidad (Sp):** probabilidad de que el Test clasifique como “sano” cuando lo está realmente. En nuestro contexto: que el valor de la variable sea menor que “c” cuando SÍ se van a recuperar espermatozoides.
- **Falsos Positivos (FP):**  $1 - Sp$ , probabilidad de que el Test sea  $T \geq c$  lo que indicaría NO hay espermatozoides, y SÍ tendría en realidad espermatozoides.
- **Falsos Negativos (FN):**  $1 - Se$ , probabilidad de que el Test salga  $T < c$  indicando que SÍ hay espermatozoides, y sin embargo NO se consiguen recuperar.
- **PPV= Valor Predictivo Positivo:** probabilidad de que si el resultado del test es positivo ( $T \geq c$ ), el paciente está realmente enfermo (NO habrá recuperación espermática).
- **NPV= Valor Predictivo Negativo:** probabilidad de que si el resultado del test es negativo ( $T < c$ ), el paciente está realmente sano (SÍ habrá recuperación espermática).

Los criterios utilizados que nos ayudan a seleccionar el mejor punto “c” son tres: criterio de Youden, el criterio que busca el punto más cercano a 0,1 aumentando la Sp y el criterio que busca el máximo para Se y Sp simultáneamente (Máxima Se y Sp). A continuación se detallan los resultados de cada uno de los mismos en forma de tablas y el criterio elegido marcado en negrita y sombreado en cada caso, entre paréntesis se señala el IC 95%.

## 12.1.1. Variables dependientes del varón

### FSH del varón

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.726, representado en la Gráfica 23.



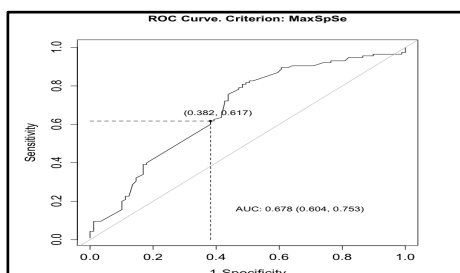
Gráfica 23: AUC ROC para la FSH del varón respecto a la recuperación espermática

FSH varón	Youden	Aumento Sp	Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	10.3	<b>12.5</b>	12.2
<b>Se</b>	0.763 (0.685-0.830)	0.645 (0.561-0.723)	0.652 (0.569-0.730)
<b>Sp</b>	0.594 (0.499-0.684)	0.698 (0.606-0.780)	0.681 (0.588-0.764)
<b>VPP</b>	0.700 (0.614-0.780)	0.726 (0.638-0.792)	0.717 (0.629-0.785)
<b>VPN</b>	0.669 (0.578-0.750)	0.726 (0.638-0.792)	0.612 (0.525-0.706)
<b>FP</b>	47	35	37
<b>FN</b>	34	51	50

Tabla 88: Criterios para la elección de *cut off* en la FSH del varón respecto a la recuperación espermática

### LH del varón

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.678, representado en la Gráfica 24.



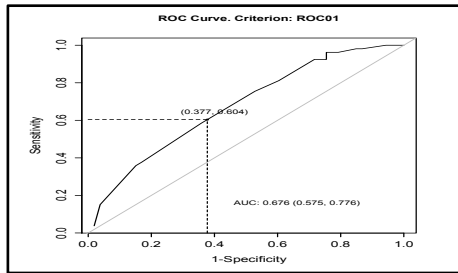
Gráfica 24: AUC ROC para la LH del varón respecto a la recuperación espermática

LH del varón	Youden	Aumento Sp	Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	5.73	6.10	<b>7.70</b>
<b>Se</b>	0.808 (0.724-0.876)	0.756 (0.667-0.831)	0.617 (0.522 -0.706)
<b>Sp</b>	0.516 (0.408-0.624)	0.561 (0.452-0.666)	0.617 (0.508-0.718)
<b>VPP</b>	0.683 (0.582-0.783)	0.690 (0.589-0.780)	0.676 (0.572-0.756)
<b>VPN</b>	0.370 (0.241-0.566)	0.641 (0.535-0.735)	0.555 (0.458-0.664)
<b>FP</b>	43	39	34
<b>FN</b>	22	28	44

Tabla 89: Criterios para la elección de *cut off* en la LH del varón respecto a la recuperación espermática

## pH seminal

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.676, representado en la Gráfica 25.



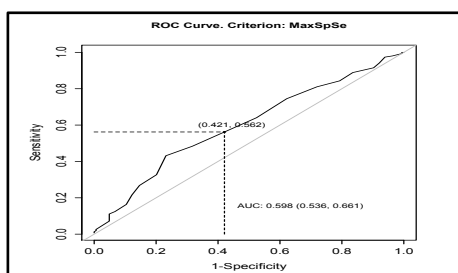
Gráfica 25: AUC ROC para el pH seminal respecto a la recuperación espermática

pH seminal	Youden	Aumento Sp	Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	1) 8.1 2) 8.2 3) 8.3	<b>8.2</b>	8.2
<b>Se</b>	1) 0.754 (0.617-0.862) 2) 0.603 (0.460-0.735) 3) 0.584 (0.441-0.718)	0.603 (0.460-0.735)	0.603 (0.460-0.735)
<b>Sp</b>	1) 0.471 (0.333-0.613) 2) 0.622 (0.478-0.752) 3) 0.641 (0.498-0.768)	0.622 (0.478-0.752)	0.622 (0.478-0.752)
<b>VPP</b>	1) 0.588 (0.444-0.744) 2) 0.615 (0.471-0.744) 3) 0.620 (0.474-0.747)	0.615 (0.471-0.744)	0.615 (0.471-0.744)
<b>VPN</b>	1) 0.657 (0.501-0.773) 2) 0.611 (0.467-0.742) 3) 0.607 (0.464-0.741)	0.611 (0.467-0.742)	0.611 (0.467-0.742)
<b>FP</b>	1) 28 2) 20 3) 19	20	20
<b>FN</b>	1) 13 2) 21 3) 22	21	21

Tabla 90: Criterios para la elección de *cut off* en el pH seminal respecto a la recuperación espermática

## Edad del varón

En este caso a mayor edad indica mayor probabilidad de recuperación espermática. Por tanto en este caso  $T \geq c$  clasifica como “**sano**”, es decir SI hay espermatozoides y  $T < c$  Clasifica como “**enfermo**”, en nuestro caso NO hay espermatozoides. El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.598, representado en la Gráfica 26.



Gráfica 26: AUC ROC para la edad del varón respecto a la recuperación espermática

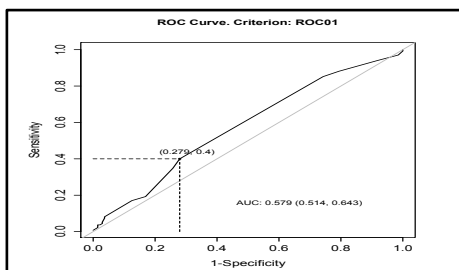
Edad del varón	Youden	Aumento Sp	Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	38	36	<b>36</b>
<b>Se</b>	0.431 (0.351-0.513)	0.562 (0.479-0.642)	0.562 (0.479-0.642)
<b>Sp</b>	0.768 (0.696-0.830)	0.579 (0.499-0.655)	0.579 (0.499-0.655)
<b>VPP</b>	0.634 (0.545-0.707)	0.5548387 0.4749439 0.6352847	0.554 (0.474-0.635)
<b>VPN</b>	0.591 (0.508-0.681)	0.5864198 0.5045298 0.6624220	0.586 (0.504-0.662)
<b>FP</b>	38	69	69
<b>FN</b>	87	67	67

Tabla 91: Criterios para la elección de *cut off* en la edad del varón respecto a la recuperación espermática

## 12.1.2. Variables dependientes de la biopsia testicular

### Número de muestras

En este variable un mayor número de muestras indica una menor probabilidad de recuperación espermática. Por tanto  $T \geq c$  clasifica como “enfermo”, es decir NO hay espermatozoides, y  $T < c$  clasifica como “sano”, en nuestro caso SI hay espermatozoides. El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.579, representado en la Gráfica 27.



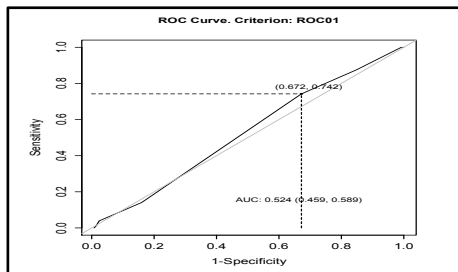
Gráfica 27: AUC ROC para el número de muestras respecto a la recuperación espermática

Nº muestras	Youden/ Aumento Sp/ Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	<b>7</b>
<b>Se</b>	0.400 (0.316-0.487)
<b>Sp</b>	0.720 (0.637-0.794)
<b>VPP</b>	0.586 (0.491-0.669)
<b>VPN</b>	0.547 (0.456-0.644)
<b>FP</b>	38
<b>FN</b>	81

Tabla 92: Criterios para la elección de *cut off* en el número de muestras respecto a la recuperación espermática

### Número de incisiones

En este caso un mayor número de incisiones indica mayor probabilidad de recuperar espermática. Por tanto,  $T \geq c$  clasifica como “enfermo”, en nuestro caso SI hay espermatozoides, y  $T < c$  clasifica como “sano”, en nuestro caso NO hay espermatozoides. El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.524, representado en la Gráfica 28.



Gráfica 28: AUC ROC para el número de incisiones respecto a la recuperación espermática

Nº incisiones	Youden/ Aumento Sp/ Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	<b>3</b>
<b>Se</b>	0.742 (0.657-0.815)
<b>Sp</b>	0.328 (0.246-0.417)
<b>VPP</b>	0.530 (0.431-0.634)
<b>VPN</b>	0.554 (0.453- 0.646)
<b>FP</b>	84
<b>FN</b>	33

Tabla 93: Criterios para la elección de *cut off* en el número de incisiones respecto a la recuperación espermática

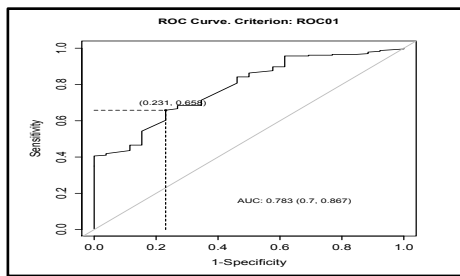
## 12.2. Embarazo

Buscamos en todas las variables (FSH, LH, pH y edad del varón por un lado; y FSH, AMH y edad de la mujer por otro) el valor “c” que sirva para decir cuando los niveles de la variable o test (T) son menores o iguales está sano (esto lo entendemos que SI hay embarazo) si está por encima de ese valor “c” está enfermo (entendemos enfermo que NO hay embarazo). Teniendo en cuenta el objetivo en este caso será más importante una Sp alta que una Se alta, y a su vez, el número de FP bajo.

### 12.2.1. Variables dependientes del varón

#### FSH del varón

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.783, representado en la Gráfica 29.



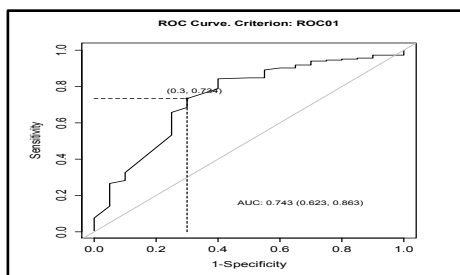
Gráfica 29: AUC ROC para la FSH del varón respecto al embarazo

FSH varón	Youden/ Aumento Sp	Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	<b>10.10</b>	1) 9.4 2) 9.6
<b>Se</b>	0.658 (0.593-0.7186)	1) 0.683 (0.6199-0.742) 2) 0.683 (0.619-0.742)
<b>Sp</b>	0.769 (0.563-0.910)	1) 0.692 (0.482-0.856) 2) 0.730 (0.522-0.884)
<b>VPP</b>	0.962 (0.908-0.971)	1) 0.952 (0.892-0.963) 2) 0.958 (0.901-0.968)
<b>VPN</b>	0.200 (0.159-0.432)	1) 0.195 (0.155-0.392) 2) 0.204 (0.162-0.419)
<b>FP</b>	6	1) 8 2) 7
<b>FN</b>	80	1) 71 2) 74

Tabla 94: Criterios para la elección de *cut off* para la FSH del varón respecto al embarazo

## LH del varón

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.743, representado en la Gráfica 30.



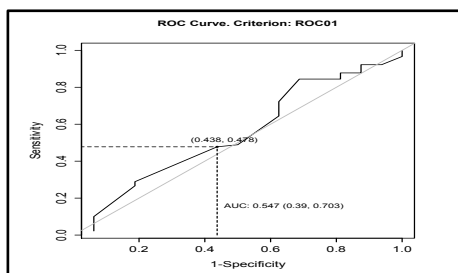
Gráfica 30: AUC ROC para la LH del varón respecto al embarazo

LH varón	Youden	Aumento Sp	Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	4.16	<b>5.2</b>	1) 5.2 2) 5.3 3) 5.4 4) 5.5 5) 5.7 6) 5.73 7) 5.78
<b>Se</b>	0.842 (0.781-0.891)	0.733 (0.663-0.796)	1) 0.733 (0.663-0.796) 2) 0.728 (0.657-0.791) 3) 0.722 (0.652-0.786) 4) 0.717 (0.646-0.781) 5) 0.711 (0.640-0.776) 6) 0.706 (0.635-0.771) 7) 0.701 (0.629-0.766)
<b>Sp</b>	0.600 (0.360-0.808)	0.700 (0.457-0.881)	1-7) 0.700 (0.457-0.881)
<b>VPP</b>	0.950 (0.879-0.967)	0.957 (0.890-0.969)	1-2) 0.957 (0.890-0.969) 3-4-5) 0.956 (0.888-0.968) 6-7) 0.955 (0.886-0.968)
<b>VPN</b>	0.292 (0.216-0.538)	0.222 (0.169-0.475)	1) 0.222 (0.169-0.475) 2) 0.218 (0.167-0.470) 3) 0.215 (0.164-0.465) 4) 0.212 (0.162-0.460) 5) 0.208 (0.160-0.456) 6) 0.202 (0.155-0.446) 7) 0.202 (0.155-0.446)
<b>FP</b>	8	6	1-7) 6
<b>FN</b>	29	49	1) 49 2) 50 3) 51 4) 52 5) 53 6) 54 7) 55

Tabla 95: Criterios para la elección de *cut off* para la LH del varón respecto al embarazo

### pH seminal

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.547, representado en la Gráfica 31.



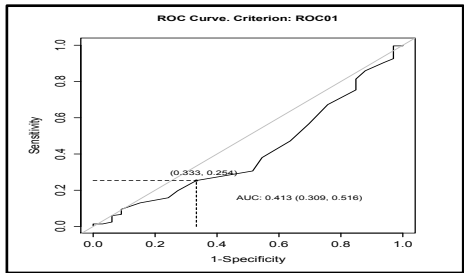
Gráfica 31: AUC ROC para el pH seminal respecto al embarazo

pH seminal	Youden	Aumento Sp	Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	7.9	<b>8.3</b>	8.2
<b>Se</b>	0.844 (0.752-0.912)	0.477 (0.371-0.585)	0.488 (0.38- 0.596)
<b>Sp</b>	0.312 (0.110-0.586)	0.562 (0.298-0.802)	0.500 (0.246-0.753)
<b>VPP</b>	0.873 (0.653-0.929)	0.860 (0.670-0.904)	0.846 (0.642-0.894)
<b>VPN</b>	0.263 (0.166-0.527)	0.160 (0.110-0.376)	0.148 (0.101-0.347)
<b>FP</b>	11	7	8
<b>FN</b>	14	47	46

Tabla 96: Criterios para la elección de *cut off* en el pH seminal respecto al embarazo

Edad del varón

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.413, representado en la Gráfica 32.



Gráfica 32: AUC ROC para la edad del varón respecto al embarazo

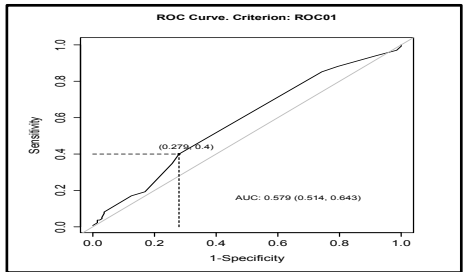
Edad varón	Youden	Aumento Sp	Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	26	<b>39</b>	37
<b>Se</b>	0.996 (0.980-0.999)	0.253 (0.203-0.308)	0.380 (0.323-0.439)
<b>Sp</b>	0.030 (0.001-0.157)	0.666 (0.481-0.820)	0.454 (0.281-0.636)
<b>VPP</b>	0.898 (0.178-0.997)	0.867 (0.752-0.895)	0.857 (0.737-0.884)
<b>VPN</b>	0.500 (0.151-0.856)	0.094 (0.072-0.191)	0.078 (0.062-0.151)
<b>FP</b>	32	11	18
<b>FN</b>	1	212	176

Tabla 97: Criterios para la elección de *cut off* en la edad del varón respecto al embarazo

12.2.2. Variables dependientes de la biopsia testicular

Número de muestras

En este caso a mayor número de muestras indica una menor probabilidad de embarazo. Por tanto  $T \geq c$  clasifica “enfermo”, en nuestro caso NO hay embarazo y  $T < c$  clasifica como “sano”, en nuestro caso SÍ hay embarazo. El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.564, representado en la Gráfica 33.



Gráfica 33: AUC ROC para el número de muestras respecto al embarazo

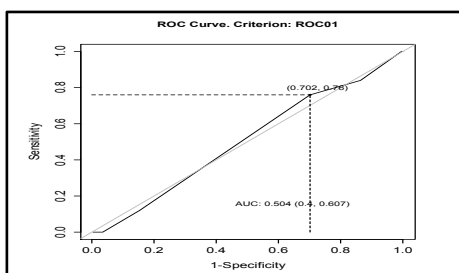


Nº muestras	Youden/ Aumento Sp/ Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	<b>7</b>
<b>Se</b>	0.349 (0.290-0.412)
<b>Sp</b>	0.760 (0.548-0.906)
<b>VPP</b>	0.934 (0.846-0.949)
<b>VPN</b>	0.106 (0.082-0.266)
<b>FP</b>	6
<b>FN</b>	160

Tabla 98: Criterios para la elección de *cut off* en el número de muestras respecto al embarazo

### Número de incisiones

En este caso un mayor número de incisiones indica mayor probabilidad de embarazo. Por tanto,  $T \geq c$  clasifica como “enfermo”, en nuestro caso SI hay embarazo y  $T < c$  clasifica como “sano”, en nuestro caso NO hay embarazo. El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.504, representado en la Gráfica 34.



Gráfica 34: AUC ROC para el número de incisiones respecto al embarazo

Nº incisiones	Youden/ Aumento Sp/ Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	<b>3</b>
<b>Se</b>	0.760 (0.548-0.906)
<b>Sp</b>	0.298 (0.239-0.362)
<b>VPP</b>	0.106 (0.080-0.266)
<b>VPN</b>	0.918 (0.813-0.938)
<b>FP</b>	160
<b>FN</b>	6

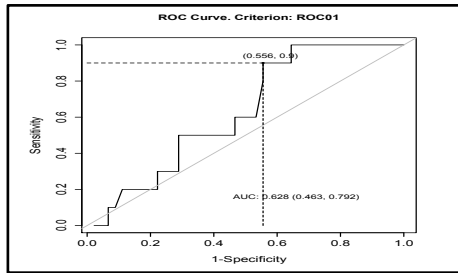
Tabla 99: Criterios para la elección de *cut off* en el número de incisiones respecto al embarazo

### 12.2.3. Variables dependientes de la mujer

#### AMH

Esta variable la consideramos a la inversa, es decir, a mayor nivel de AMH más probabilidad de conseguir un embarazo. Así obtenemos  $AMH \geq c$  clasifica como SÍ hay embarazo y  $AMH < c$  clasifica como NO hay embarazo. Tenemos en cuenta que ahora consideramos como Se la capacidad de clasificar correctamente el embarazo y la Sp la capacidad de clasificar correctamente los NO embarazos. Por tanto, siguiendo la línea del estudio ahora buscamos el

punto de corte con mejor Se dentro de un equilibrio con la Sp y por tanto menor número de FN. El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.628, representado en la Gráfica 35.



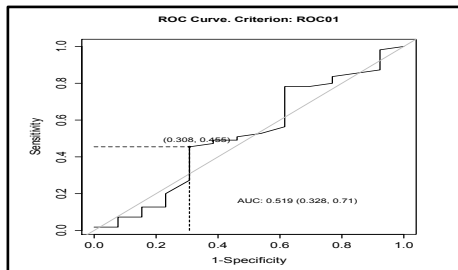
Gráfica 35: AUC ROC para AMH respecto al embarazo

AMH	Youden	Aumento Sp	Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	2.9	<b>4.06</b>	6,30
<b>Se</b>	1 (0.691-NaN)	0.900 (0.554-0.997)	0.600 (0.262-0.878)
<b>Sp</b>	1 (0.691-NaN)	0.444 (0.296-0.600)	0.533 (0.378-0.683)
<b>VPP</b>	0.256 (0.148-NaN)	0.264 (0.159-0.940)	0.222 (0.132-0.579)
<b>VPN</b>	1 (0.781-1)	0.952 (0.734-0.974)	0.857 (0.587-0.918)
<b>FP</b>	29	25	21
<b>FN</b>	0	1	4

Tabla 100: Criterios para la elección de *cut off* en AMH respecto al embarazo

### FSH de la mujer

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.519, representado en la Gráfica 36.



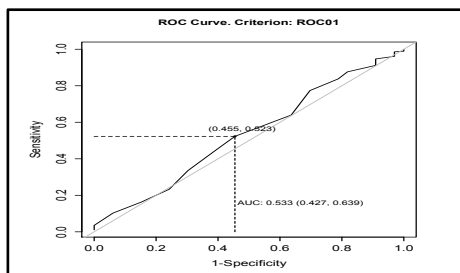
Gráfica 36: AUC ROC para FSH de la mujer respecto al embarazo

FSH mujer	Youden	Aumento Sp	Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	5.7	<b>8.3</b>	7.3
<b>Se</b>	0.781 (0.649-0.881)	0.454 (0.319-0.594)	0.509 (0.370-0.646)
<b>Sp</b>	0.384 (0.138-0.684)	0.692 (0.385-0.909)	0.538 (0.251-0.807)
<b>VPP</b>	0.843 (0.580-0.911)	0.862 (0.635-0.916)	0.823 (0.573-0.891)
<b>VPN</b>	0.291 (0.177-0.590)	0.230 (0.144-0.571)	0.205 (0.128-0.482)
<b>FP</b>	8	4	6
<b>FN</b>	12	30	27

Tabla 101: Criterios para la elección de *cut off* en FSH de la mujer respecto al embarazo

## Edad de la mujer

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.533, representado en la Gráfica 37.



Gráfica 37: AUC ROC para la edad de la mujer respecto al embarazo

Edad mujer	Youden	Aumento Sp	Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	30	<b>32</b>	32
<b>Se</b>	0.773 (0.720-0.821)	0.522 (0.463-0.582)	0.522 (0.463-0.582)
<b>Sp</b>	0.303 (0.155-0.487)	0.545 (0.363-0.718)	0.545 (0.363-0.718)
<b>VPP</b>	0.904 (0.801-0.927)	0.907 (0.824-0.926)	0.907 (0.824-0.926)
<b>VPN</b>	0.135 (0.105-0.254)	0.117 (0.094-0.221)	0.117 (0.094-0.221)
<b>FP</b>	23	15	15
<b>FN</b>	64	135	135

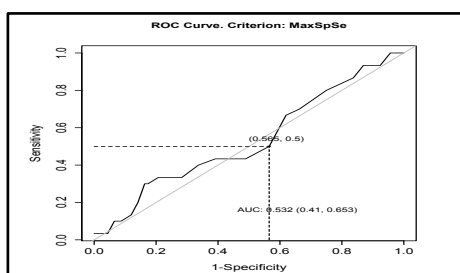
Tabla 102: Criterios para la elección de *cut off* en la edad de la mujer respecto al embarazo

## 12.2.4. Variables dependientes de los ciclos ICSI

Se exploran las variables de los ciclos ICSI: Recuento Folicular, Ovocitos recuperados, Ovocitos Microinyectados, Ovocitos Fecundados, Embriones, Células, Grado embrionario y TF. El valor “c” que sirva para decir cuando los niveles de la variable o T son mayores o iguales está sano (Sí hay embarazo) si está por debajo de ese valor “c” está enfermo (NO hay embarazo). En este caso para todas las variables a mayor valor aumentan las probabilidades de que se produzca un embarazo, excepto la variable grado embrionario que es inversa.

## Recuento folicular

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.532, representado en la Gráfica 38.



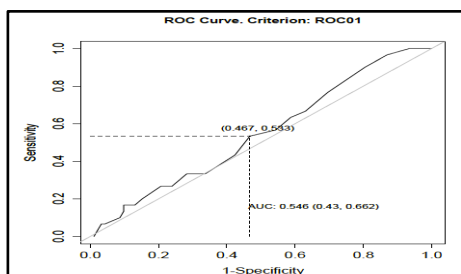
Gráfica 38: AUC ROC para el recuento folicular respecto al embarazo

Recuento folicular	Youden	Aumento Sp	Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	20	15	<b>11</b>
<b>Se</b>	0.300 (0.147-0.493)	0.400 (0.226-0.593)	0.500 (0.312-0.687)
<b>Sp</b>	0.836 (0.745-0.905)	0.663 (0.556-0.758)	0.434 (0.331-0.542)
<b>VPP</b>	0.375 (0.254-0.577)	0.279 (0.198-0.459)	0.223 (0.156-0.387)
<b>VPN</b>	0.785 (0.596-0.872)	0.772 (0.598-0.843)	0.727 (0.548-0.804)
<b>FP</b>	15	31	52
<b>FN</b>	21	18	15

Tabla 103: Criterios para la elección de *cut off* en el recuento folicular respecto al embarazo

### Ovocitos recuperados

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.546, representado en la Gráfica 39.



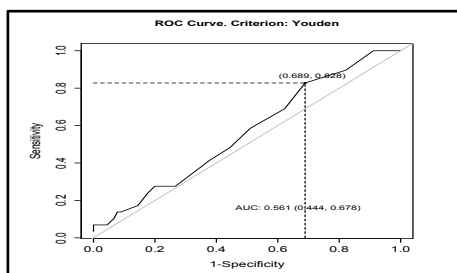
Gráfica 39: AUC ROC para los ovocitos recuperados respecto al embarazo

Ovocitos recuperados	Youden	Aumento Sp/ Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	3	<b>10</b>
<b>Se</b>	0.966 (0.827-0.999)	0.533 (0.343-0.716)
<b>Sp</b>	0.130 (0.069-0.216)	0.532 (0.425-0.637)
<b>VPP</b>	0.265 (0.152-0.936)	0.271 (0.194-0.451)
<b>VPN</b>	0.923 (0.665-0.956)	0.777 (0.615-0.843)
<b>FP</b>	80	43
<b>FN</b>	1	14

Tabla 104: Criterios para la elección de *cut off* en los ovocitos recuperados respecto al embarazo

### Ovocitos microinyectados

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.561, representado en la Gráfica 40.



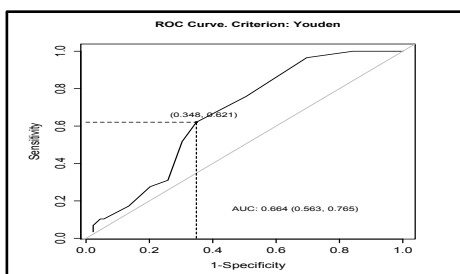
Gráfica 40: AUC ROC para los ovocitos microinyectados respecto al embarazo

Ovocitos microinyectados	Youden	Aumento Sp/ Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	<b>4</b>	6
<b>Se</b>	0.827 (0.642-0.941)	0.586 (0.389-0.764)
<b>Sp</b>	0.311 (0.217-0.417)	0.488 (0.381-0.596)
<b>VPP</b>	0.279 (0.192-0.565)	0.269 (0.192-0.458)
<b>VPN</b>	0.848 (0.673-0.892)	0.785 (0.622-0.850)
<b>FP</b>	62	46
<b>FN</b>	5	12

Tabla 105: Criterios para la elección de *cut off* en los ovocitos microinyectados respecto al embarazo

### Ovocitos fecundados

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.664, representado en la Gráfica 41.



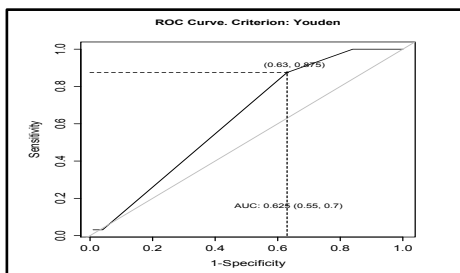
Gráfica 41: AUC ROC para los ovocitos fecundados respecto al embarazo

Ovocitos fecundados	Youden/ Aumento Sp/ Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	<b>4</b>
<b>Se</b>	0.620 (0.422-0.793)
<b>Sp</b>	0.651 (0.543-0.749)
<b>VPP</b>	0.367 (0.269-0.576)
<b>VPN</b>	0.840 (0.702-0.894)
<b>FP</b>	31
<b>FN</b>	11

Tabla 106: Criterios para la elección de *cut off* en los ovocitos fecundados respecto al embarazo

### Embriones transferidos

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.625, representado en la Gráfica 42.



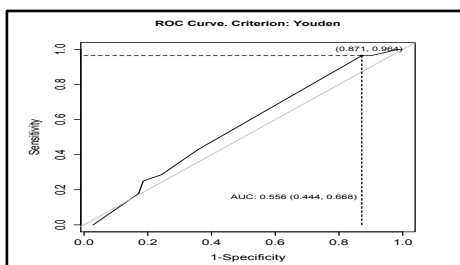
Gráfica 42: AUC ROC para los embriones transferidos respecto al embarazo

Embriones transferidos	Youden/ Aumento Sp/ Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	<b>2</b>
<b>Se</b>	0.875 (0.710-0.964)
<b>Sp</b>	0.370 (0.275-0.472)
<b>VPP</b>	0.307 (0.223-0.635)
<b>VPN</b>	0.902 (0.763-0.933)
<b>FP</b>	63
<b>FN</b>	4

Tabla 107: Criterios para la elección de *cut off* en los embriones transferidos respecto al embarazo

### Células embrionarias

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.556, representado en la Gráfica 43.



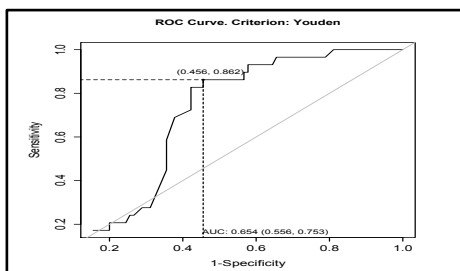
Gráfica 43: AUC ROC para el número de células embrionarias respecto al embarazo

Células	Youden	Aumento Sp/ Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	<b>4</b>	5
<b>Se</b>	0.964 (0.816-0.999)	0.428 (0.244-0.628)
<b>Sp</b>	0.128 (0.060-0.230)	0.642 (0.519-0.753)
<b>VPP</b>	0.306 (0.161-0.947)	0.324 (0.226-0.519)
<b>VPN</b>	0.900 (0.597-0.947)	0.737 (0.548-0.827)
<b>FP</b>	61	25
<b>FN</b>	1	16

Tabla 108: Criterios para la elección de *cut off* para el número de células embrionarias respecto al embarazo

### Tasa de fecundación (TF)

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.654, representado en la Gráfica 44.



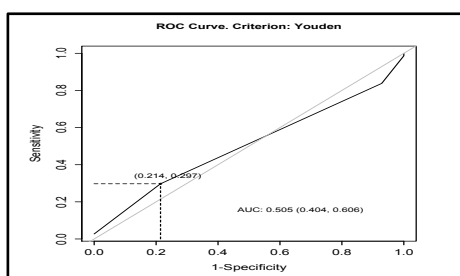
Gráfica 44: AUC ROC para la TF respecto al embarazo

TF	Youden	Aumento Sp	Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	<b>55.5</b>	61,90	66,67
<b>Se</b>	0.862 (0.683-0.961)	0.827 (0.642-0.941)	0.689 (0.491-0.847)
<b>Sp</b>	0.544 (0.436-0.649)	0.577 (0.469-0.681)	0.622 (0.513-0.722)
<b>VPP</b>	0.378 (0.282-0.706)	0.387 (0.289-0.679)	0.370 (0.274-0.594)
<b>VPN</b>	0.924 (0.808-0.950)	0.912 (0.795-0.941)	0.861 (0.730-0.907)
<b>FP</b>	41	38	34
<b>FN</b>	4	5	9

Tabla 109: Criterios para la elección de *cut off* para la TF respecto al embarazo

### Grado embrionario

En este caso de grado embrionario la lectura es inversa, a mayor grado embrionario menor probabilidad de embarazo, por tanto  $T \geq c$  clasifica como “enfermo”, en nuestro caso NO hay embarazo y  $T < c$  clasifica como “sano”, en nuestro caso “Sí hay embarazo”. Buscamos una Sp alta y a la vez, un número de FP bajo. El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.505, representado en la Gráfica 45.



Gráfica 45: AUC ROC para el grado embrionario respecto al embarazo

	Youden/ Aumento Sp/ Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	<b>3</b>
<b>Se</b>	0.297 (0.196-0.414)
<b>Sp</b>	0.785 (0.590-0.917)
<b>VPP</b>	0.785 (0.590-0.860)
<b>VPN</b>	0.297 (0.196-0.560)
<b>FP</b>	6
<b>FN</b>	52

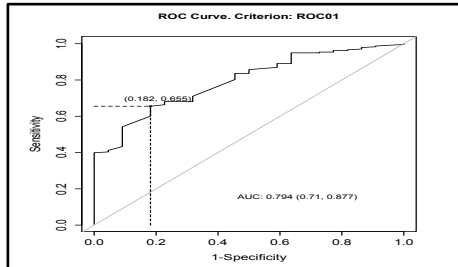
Tabla 110: Criterios para la elección de *cut off* para el grado embrionario respecto al embarazo

## 12.3. Recién nacido vivo (RNV)

### 12.3.1. Variables dependientes del varón

#### FSH del varón

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.794, representado en la Gráfica 46.



Gráfica 46: AUC ROC para la FSH del varón respecto a RNV

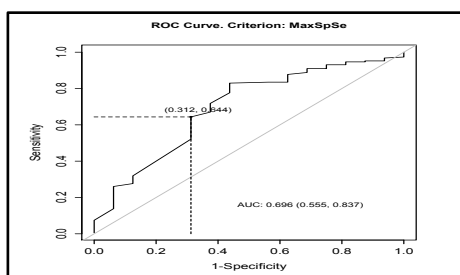
FSH varón	Youden/ Aumento Sp	Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	<b>10.10</b>	1) 8.1 2) 8.5 3) 8.6 4) 9.0 5) 9.1
<b>Se</b>	0.655 (0.591-0.715)	1) 0.710 (0.647-0.766) 2) 0.705 (0.643-0.762) 3) 0.697 (0.634-0.755) 4) 0.689 (0.626-0.747) 5) 0.684 (0.621-0.743)
<b>Sp</b>	0.818 (0.597-0.948)	1) 0.681 (0.451-0.861) 2) 0.681 (0.451-0.861) 3) 0.681 (0.451-0.861) 4) 0.681 (0.451-0.861) 5) 0.681 (0.451-0.861)
<b>VPP</b>	0.9750 (0.927-0.980)	1) 0.960 (0.902-0.970) 2) 0.960 (0.902-0.969) 3) 0.959 (0.901-0.969) 4) 0.959 (0.899-0.969) 5) 0.958 (0.899-0.968)
<b>VPN</b>	0.180 (0.143-0.471)	1) 0.178 (0.140-0.386) 2) 0.176 (0.138-0.383) 3) 0.172 (0.135-0.376) 4) 0.168 (0.132-0.370) 5) 0.166 (0.131-0.367)
<b>FP</b>	4	1-7) 7
<b>FN</b>	82	1) 69 2) 70 3) 72 4) 74 5) 75

Tabla 111: Criterios para la elección de *cut off* para la FSH del varón respecto a RNV

#### LH del varón

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.696, representado en la Gráfica 47.





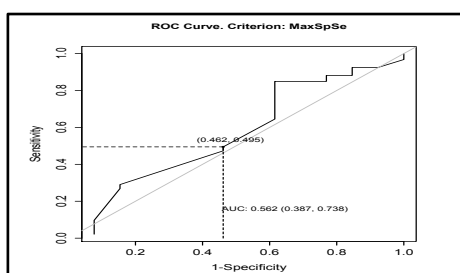
Gráfica 47: AUC ROC para la LH del varón respecto a RNV

LH varón	Youden	Aumento Sp	Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	4.16	5.2	<b>6.1</b>
<b>Se</b>	0.829 (0.768-0.880)	0.718 (0.648-0.781)	0.643 (0.570-0.711)
<b>Sp</b>	0.562 (0.298-0.802)	0.625 (0.354-0.848)	0.687 (0.413-0.889)
<b>VPP</b>	0.957 (0.880-0.971)	0.957 (0.881-0.969)	0.960 (0.885-0.970)
<b>VPN</b>	0.219 (0.160-0.470)	0.158 (0.120-0.387)	0.141 (0.107-0.376)
<b>FP</b>	7	6	5
<b>FN</b>	32	53	67

Tabla 112: Criterios para la elección de *cut off* para la LH del varón respecto a RNV

### pH seminal

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.652, representado en la Gráfica 48.



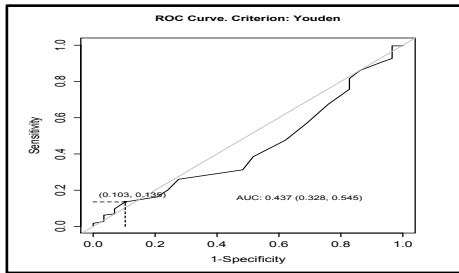
Gráfica 48: AUC ROC para el pH seminal respecto a RNV

pH seminal	Youden/ Aumento Sp	Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	7.9	<b>8.2</b>
<b>Se</b>	0.849 (0.760-0.915)	0.494 (0.389-0.600)
<b>Sp</b>	0.384 (0.138-0.684)	0.538 (0.251-0.807)
<b>VPP</b>	0.908 (0.717-0.949)	0.884 (0.688-0.921)
<b>VPN</b>	0.263 (0.167-0.553)	0.129 (0.088-0.349)
<b>FP</b>	8	6
<b>FN</b>	14	47

Tabla 113: Criterios para la elección de *cut off* para el pH seminal respecto a RNV

### Edad del varón

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.437, representado en la Gráfica 49.



Gráfica 49: AUC ROC para la edad del varón respecto a RNV

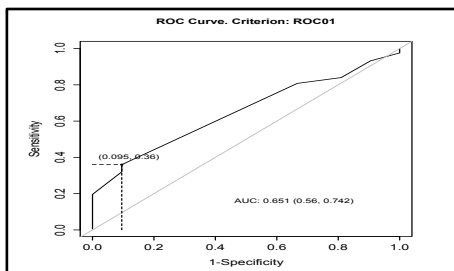
Edad varón	Youden	Aumento Sp	Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	<b>42</b>	39	37
<b>Se</b>	0.135 (0.098-0.180)	0.260 (0.210-0.315)	0.385 (0.328-0.444)
<b>Sp</b>	0.896 (0.726-0.978)	0.724 (0.527-0.872)	0.482 (0.294-0.674)
<b>VPP</b>	0.928 (0.799-0.948)	0.903 (0.799-0.924)	0.482 (0.294-0.674)
<b>VPN</b>	0.094 (0.067-0.350)	0.089 (0.069-0.204)	0.073 (0.058-0.149)
<b>FP</b>	3	8	15
<b>FN</b>	249	213	177

Tabla 114: Criterios para la elección de *cut off* para la edad del varón respecto a RNV

### 12.3.2. Variables dependientes de la biopsia testicular

#### Número de muestras

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.651, representado en la Gráfica 50.



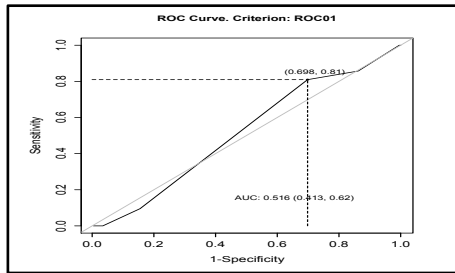
Gráfica 50: AUC ROC para el número de muestras respecto a RNV

Número muestras	Youden/ Aumento Sp/ Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	<b>7</b>
<b>Se</b>	0.360 (0.300-0.422)
<b>Sp</b>	0.904 (0.696-0.988)
<b>VPP</b>	0.978 (0.915-0.983)
<b>VPN</b>	0.106 (0.0831-0.512)
<b>FP</b>	2
<b>FN</b>	160

Tabla 115: Criterios para la elección de *cut off* para el número de muestras respecto a RNV

### Número de incisiones

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.516, representado en la Gráfica 51.



Gráfica 51: AUC ROC para el número de incisiones respecto a RNV

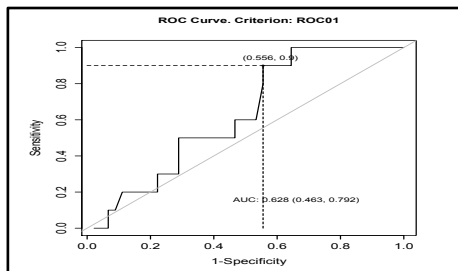
Número incisiones	Youden/ Aumento Sp/ Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	<b>3</b>
<b>Se</b>	0.809 (0.580-0.945)
<b>Sp</b>	0.301 (0.243-0.365)
<b>VPP</b>	0.094 (0.072-0.300)
<b>VPN</b>	0.945 (0.8501-0.958)
<b>FP</b>	162
<b>FN</b>	4

Tabla 116: Criterios para la elección de *cut off* para el número de incisiones respecto a RNV

### 12.3.3. Variables dependientes de la mujer

#### AMH

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.651, representado en la Gráfica 52.



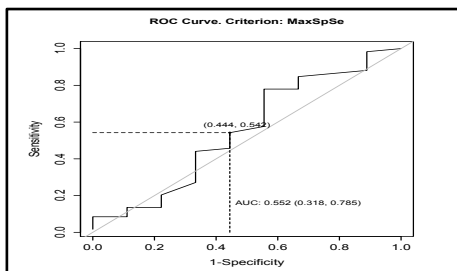
Gráfica 52: AUC ROC para AMH respecto a RNV

AMH	Youden	Aumento Sp	Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	<b>2.9</b>	17	6.3
<b>Se</b>	1 (0.540-NaN)	0.500 (0.118-0.881)	0.666 (0.222-0.956)
<b>Sp</b>	0.326 (0.199-0.475)	0.795 (0.656-0.897)	0.530 (0.382-0.674)
<b>VPP</b>	0.153 (0.085-NaN)	0.230 (0.128-0.691)	0.148 (0.087-0.657)
<b>VPN</b>	1 (0.758-1)	0.928 (0.635-0.966)	0.928 (0.650-0.959)
<b>FP</b>	33	10	23
<b>FN</b>	0	3	2

Tabla 117: Criterios para la elección de *cut off* para AMH respecto a RNV

## FSH de la mujer

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.552, representado en la Gráfica 53.



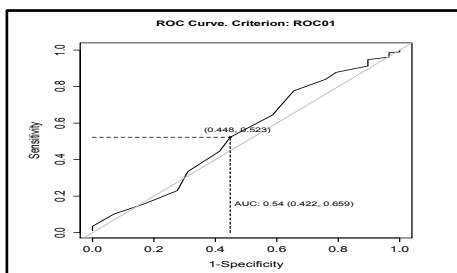
Gráfica 53: AUC ROC para la FSH de la mujer respecto a RNV

FSH mujer	Youden/ Aumento Sp	Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	5.7	<b>7.1</b>
<b>Se</b>	0.779 (0.652-0.877)	0.542 (0.407-0.672)
<b>Sp</b>	0.444 (0.136-0.787)	0.555 (0.212-0.863)
<b>VPP</b>	0.901 (0.646-0.948)	0.888 (0.632-0.932)
<b>VPN</b>	0.235 (0.140-0.588)	0.156 (0.097-0.482)
<b>FP</b>	5	4
<b>FN</b>	13	27

Tabla 118: Criterios para la elección de *cut off* para la FSH de la mujer respecto a RNV

## Edad de la mujer

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.540, representado en la Gráfica 54.



Gráfica 54: AUC ROC para la edad de la mujer respecto a RNV

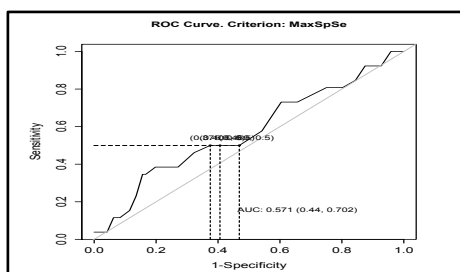
Edad mujer	Youden	Aumento Sp/ Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	30	<b>32</b>
<b>Se</b>	0.777 (0.724-0.823)	0.522 (0.463-0.581)
<b>Sp</b>	0.344 (0.179-0.543)	0.551 (0.356-0.735)
<b>VPP</b>	0.921 (0.829-0.940)	0.920 (0.838-0.936)
<b>VPN</b>	0.135 (0.105-0.260)	0.104 (0.084-0.208)
<b>FP</b>	19	13
<b>FN</b>	64	137

Tabla 119: Criterios para la elección de *cut off* para la edad de la mujer respecto a RNV

### 12.3.3. Variables dependientes de los ciclos ICSI

#### Recuento folicular

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.571, representado en la Gráfica 55.



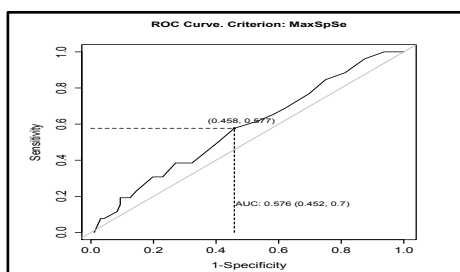
Gráfica 55: AUC ROC para el recuento folicular respecto a RNV

Recuento folicular	Youden	Aumento Sp	Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	20	14	1) 12 2) 13 3) <b>14</b>
<b>Se</b>	0.346 (0.172-0.556)	0.500 (0.299-0.700)	1-3) 0.500 (0.299-0.700)
<b>Sp</b>	0.843 (0.755-0.909)	0.625 (0.520-0.721)	1) 0.531 (0.426-0.633) 2) 0.593 (0.488-0.692) 3) 0.625 (0.190-0.498)
<b>VPP</b>	0.375 (0.255-0.587)	0.265 (0.190 -0.458)	1) 0.224 (0.159-0.403) 2) 0.225 (0.178-0.438) 3) 0.265 (0.190-0.458)
<b>VPN</b>	0.826 (0.651-0.899)	0.821 (0.663-0.877)	1) 0.796 (0.626-0.857) 2) 0.814 (0.651-0.971) 3) 0.821 (0.663-0.877)
<b>FP</b>	15	36	1) 45 2) 39 3) 36
<b>FN</b>	17	13	1-3) 13

Tabla 120: Criterios para la elección de *cut off* para el recuento folicular respecto a RNV

#### Ovocitos recuperados

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.576, representado en la Gráfica 56.



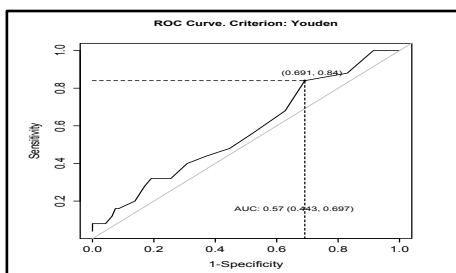
Gráfica 56: AUC ROC para los ovocitos recuperados respecto a RNV

Ovocitos recuperados	Youden/ Aumento Sp/ Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	<b>10</b>
<b>Se</b>	0.576 (0.369-0.766)
<b>Sp</b>	0.541 (0.436-0.643)
<b>VPP</b>	0.254 (0.1828-0.450)
<b>VPN</b>	0.825 (0.669-0.878)
<b>FP</b>	44
<b>FN</b>	11

Tabla 121: Criterios para la elección de *cut off* para los ovocitos recuperados respecto a RNV

### Ovocitos microinyectados

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.570, representado en la Gráfica 57.



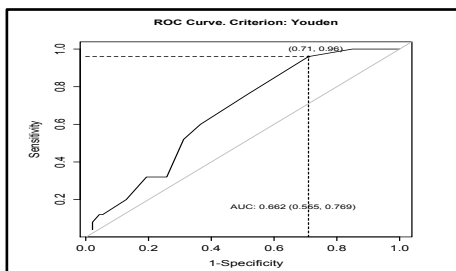
Gráfica 57: AUC ROC para los ovocitos microinyectados respecto a RNV

Ovocitos microinyectados	Youden	Aumento Sp	Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	<b>4</b>	8	7
<b>Se</b>	0.840 (0.639-0.954)	0.440 (0.244-0.650)	0.440 (0.244-0.650)
<b>Sp</b>	0.308 (0.217-0.412)	0.627 (0.521-0.725)	0.553 (0.447-0.655)
<b>VPP</b>	0.244 (0.167-0.564)	0.222 (0.157-0.404)	0.222 (0.157-0.404)
<b>VPN</b>	0.878 (0.709-0.919)	0.808 (0.633-0.868)	0.800 (0.625-0.860)
<b>FP</b>	65	35	42
<b>FN</b>	4	14	13

Tabla 122: Criterios para la elección de *cut off* para los ovocitos microinyectados respecto a RNV

### Ovocitos fecundados

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.662, representado en la Gráfica 58.



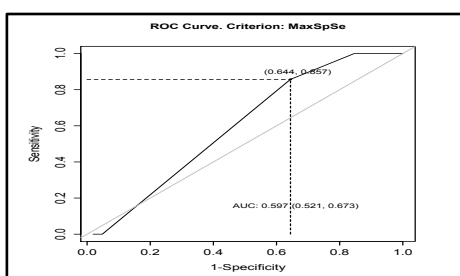
Gráfica 58: AUC ROC para los ovocitos fecundados respecto a RNV

Ovocitos fecundados	Youden	Aumento Sp	Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	<b>2</b>	4	4
<b>Se</b>	0.960 (0.796-0.998)	0.600 (0.386-0.788)	0.600 (0.386-0.788)
<b>Sp</b>	0.290 (0.200-0.393)	0.634 (0.528-0.731)	0.634 (0.528-0.731)
<b>VPP</b>	0.266 (0.182-0.937)	0.306 (0.221-0.523)	0.306 (0.221-0.523)
<b>VPN</b>	0.964 (0.814-0.977)	0.855 (0.712-0.902)	0.855 (0.712-0.902)
<b>FP</b>	66	34	34
<b>FN</b>	1	10	10

Tabla 123: Criterios para la elección de *cut off* para los ovocitos fecundados respecto a RNV

### Embriones transferidos

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.597, representado en la Gráfica 59.



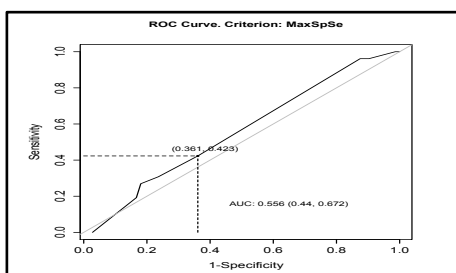
Gráfica 59: AUC ROC para los embriones transferidos respecto a RNV

Embriones transferidos	Youden/ Aumento Sp/ Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	<b>2</b>
<b>Se</b>	0.857 (0.673-0.959)
<b>Sp</b>	0.355 (0.264-0.455)
<b>VPP</b>	0.263 (0.189-0.586)
<b>VPN</b>	0.902 (0.760-0.933)
<b>FP</b>	67
<b>FN</b>	4

Tabla 124: Criterios para la elección de *cut off* para los embriones transferidos respecto a RNV

### Células embrionarias

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.556, representado en la Gráfica 60.



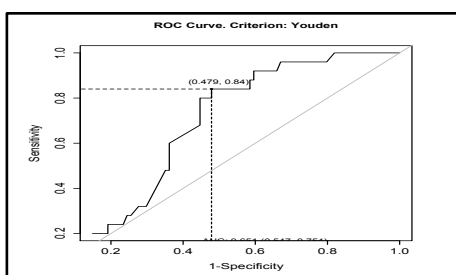
Gráfica 60: AUC ROC para las células embrionarias respecto a RNV

Células embrionarias	Youden	Aumento Sp/ Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	7	<b>5</b>
<b>Se</b>	0.269 (0.115-0.477)	0.423 (0.233-0.630)
<b>Sp</b>	0.819 (0.711-0.900)	0.638 (0.517-0.748)
<b>VPP</b>	0.350 (0.225-0.572)	0.297 (0.203-0.496)
<b>VPN</b>	0.756 (0.524-0.860)	0.754 (0.560-0.837)
<b>FP</b>	13	26
<b>FN</b>	19	15

Tabla 125: Criterios para la elección de *cut off* para las células embrionarias respecto a RNV

### Tasa de fecundación (TF)

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.651, representado en la Gráfica 61.



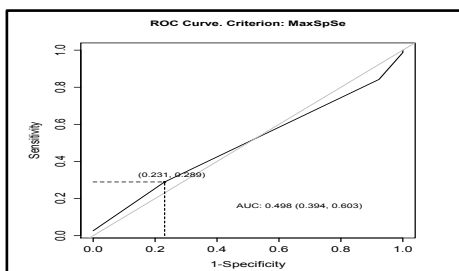
Gráfica 61: AUC ROC para la TF respecto a RNV

TF	Youden	Aumento Sp	Máxima Se y Sp
<b>Cut off</b>	<b>55.5</b>	61.9	68.7
<b>Se</b>	0.840 (0.639-0.954)	0.800 (0.592-0.931)	0.600 (0.386-0.788)
<b>Sp</b>	0.521 (0.415-0.625)	0.553 (0.447-0.655)	0.638 (0.532-0.734)
<b>VPP</b>	0.318 (0.233-0.651)	0.322 (0.237-0.618)	0.306 (0.221-0.523)
<b>VPN</b>	0.924 (0.805-0.949)	0.912 (0.791-0.941)	0.857 (0.716-0.904)
<b>FP</b>	45	42	43
<b>FN</b>	4	5	10

Tabla 126: Criterios para la elección de *cut off* para la TF respecto a RNV

### Grado embrionario

El AUC del análisis ROC presenta un valor de 0.498, representado en la Gráfica 62.



Gráfica 62: AUC ROC para el grado embrionario respecto a RNV



Grado embrionario	Youden/ Aumento Sp/ Máxima Se y Sp
<i>Cut off</i>	<b>3</b>
<b>Se</b>	0.289 (0.191-0.404)
<b>Sp</b>	0.769 (0.563-0.910)
<b>VPP</b>	0.785 (0.586-0.859)
<b>VPN</b>	0.270 (0.176-0.529)
<b>FP</b>	6
<b>FN</b>	54

Tabla 127: Criterios para la elección de *cut off* para el grado embrionario respecto a RNV

## 12.4. Resumen de los puntos de corte seleccionados

Recuperación espermática		AUC	cut-off
Variables del varón	FSH mU/mL	0.726	12,5
	LH mU/mL	0.678	7,7
	pH	0.676	8,2
	Edad	0.598	36
Variables de la biopsia testicular	Nº muestras	0.579	7
	Nº incisiones	0.524	3

Tabla 128: Resumen variables con cut-off para la recuperación espermática

Embarazo		AUC	cut-off
Variables del varón	FSH mU/mL	0.783	10,1
	LH mU/mL	0.743	5,2
	pH	0.547	8,3
	Edad	0.413	39
Variables de la biopsia testicular	Nº muestras	0.564	7
	Nº incisiones	0.504	3
Variables de la mujer	AMH pM	0.628	4,06
	FSH mU/mL	0.519	8,3
	Edad	0.533	32
Variables de los ciclos ICSI	Recuento folicular	0.532	11
	Ovocitos recuperados	0.546	10
	Ovocitos microinyectados	0.561	4
	Ovocitos fecundados	0.664	4
	Embriones	0.625	2
	Células	0.556	4
	Grado embrionario	0.505	3
	Tasa de fecundación	0.654	55,5

Tabla 129: Resumen variables con cut-off para embarazo

RNV		AUC	cut-off
Variables del varón	FSH mU/mL	0.794	10,1
	LH mU/mL	0.696	6,1
	pH	0.652	8,2
	Edad	0.437	42
Variables de la biopsia testicular	Nº muestras	0.651	7
	Nº incisiones	0.516	3
Variables de la mujer	AMH pM	0.651	2,9
	FSH mU/mL	0.552	7,1
	Edad	0.540	32
Variables de los ciclos ICSI	Recuento folicular	0.571	14
	Ovocitos recuperados	0.576	10
	Ovocitos microinyectados	0.570	4
	Ovocitos fecundados	0.662	2
	Embriones	0.597	2
	Células	0.556	5
	Grado embrionario	0.498	3
	Tasa de fecundación	0.651	55,5

Tabla 130: Resumen variables con cut-off para RNV



## 13. Bibliografía

- Aksglaede L. y Juul A. (2013). Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *European Journal of Endocrinology*, 168(4), 67–76.
- Almekaty K., Abomelha S., Thum Y., Nicopoullos J., Yap T. y Minhas, S. (2018). Reporting on longitudinal live birth rates and cumulative delivery rates are more realistic outcome measures than sperm retrieval rates in couples undergoing mTESE–ICSI. *Human Fertility*, 22(2), 139–144.
- Amer M., Ateyah A., Hany R. y Zohdy W. (2000). Prospective comparative study between microsurgical and conventional testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia: follow-up by serial ultrasound examinations. *Human Reproduction*, 15(3), 653–656.
- Amer M., Haggag E. S., El-naser T.A. y Zohdy W. (1999). Testicular sperm extraction: impact of testicular histology on outcome, number of biopsies to be performed and optimal time for repetition. *Human Reproduction*, 14(12), 3030–3034.
- Arshad M.A., Majzoub A. y Esteves S.C. (2020). Predictors of surgical sperm retrieval in non-obstructive azoospermia: summary of current literature. *International Urology and Nephrology*, 52(11), 2015–2038.
- ASEBIR (2007) II Criterios de Valoración Morfológicos de Oocitos, Embriones tempranos y Blastocistos Humanos. Cuadernos de Embriología Clínica. 2ª edición.
- Bernie A.M., Ramasamy R. y Schlegel P.N. (2013). Predictive factors of successful microdissection testicular sperm extraction. *Basic and Clinical Andrology*, 23(5).
- Bernie A.M., Mata D., Ramasamy R. y Schlegel, P. N. (2015). Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 104(5), 1099–1103.
- Block, H. (1952). Quantitative morphological investigations of the follicular system in women; variations at different ages. *Acta Anatomica (Basel Journal)*, 14(1–2), 108–23.
- Boitrelle F., Robin G., Marcelli F., Albert M., Leroy-Martin B., Dewailly D., Rigot J.M y Mitchell V. (2011). A predictive score for testicular sperm extraction quality and surgical ICSI outcome in non-obstructive azoospermia: A retrospective study. *Human Reproduction*, 26(12), 3215–3221.
- Bonarrriba C.R., Burgués J.P., Vidaña,V., Ruiz X. y Pizá P. (2013). Factores predictivos de recuperación espermática en las azoospermias. *Actas Urológicas Españolas*, 37(5), 266–272.
- Bryson C.F., Ramasamy R., Sheehan M., Palermo G.D., Rosenwaks, Z. y Schlegel, P. N. (2014). Severe testicular atrophy does not affect the success of Microdissection Testicular Sperm Extraction. *Journal of Urology*, 191(1), 175–178.
- Bukulmez O., Yucel A., Yarali H., Bildirici I. y Gurgan T. (2001). The origin of spermatozoa does not affect intracytoplasmic sperm injection outcome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 94(2), 250–255.
- Caroppo E. (2019). Prediction model for testis histology in men with non-obstructive azoospermia: evidence for a limited predictive role of serum follicle-stimulating hormone. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 36(12), 2575–2582.

- Caroppo E., Colpi E. M., Gazzano G., Vaccalluzzo L., Scropo F. I., Amato G.D. y Colpi G.M. (2017). Testicular histology may predict the successful sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia undergoing conventional TESE: a diagnostic accuracy study. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 34, 149–154.
- Caroppo E. y Colpi G.M. (2020). Prediction of sperm retrieval with the aid of machine-learning models cannot help in the management of patients with non-obstructive azoospermia when a less-effective surgical treatment is used. *Human Reproduction*, 1–2.
- Chen X., Ma Y., Zou S., Wang S., Qiu J., Xiao Q., Liang Z. y Ping P. (2019). Comparison and outcomes of nonobstructive azoospermia patients with different etiology undergoing MicroTESE and ICSI treatments. *Translational Andrology and Urology*, 8(4), 366–373.
- Choi J.M., Chung P., Veeck L. y Mielnik A. (2004). Male factor AZF microdeletions of the Y chromosome and in vitro fertilization outcome. *Fertility and Sterility*, 81(2), 337–341.
- Chu K.Y., Nassau D.E., Arora H., Lokeshwar S.D., Madhusoodanan V. y Ramasamy R. (2019). Artificial Intelligence in Reproductive Urology. *Current Urology Reports*, 20(9), 4–9.
- Cissen M., Meijerink A. M., Hauwers K.W.D., Meissner A., Weide N. Van Der, Mochtar M.H., de Melker A.A., Ramos I., Repping S., Braat D.D.M., Fleischer K. y van Wely M. (2016). Prediction model for obtaining spermatozoa with testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Human Reproduction*, 31(9), 1934–1941.
- Collett. (2003). *Modelling Survival Data in Medical Research*. Chapman- Hall/CRC, 2a edición.
- Coppus S.F.P.J, van der Veen, Opmeer B.C., Mol B.W.J. y Bossuyt P.M.M. (2009) *Human Reproduction*. 24(8), 1774–1778.
- Corona G., Minhas S., Giwercman A., Bettocchi C., Dinkelmann-Smit M., Dohle G., Fusco F., Kadioglu A., Kliesch S., Kopa Z., Krausz C., Pelliccione F., Pizzocaro A., Rassweiler J., Verze P., Vignozzi L., Weidner W., Maggi M. y Sofikitis N. (2019). Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 25(6), 733–757.
- Corona G., Pizzocaro A., Lanfranco F., Garolla A., Pelliccione F., Vignozzi L., Ferlin A., Foresta C., Jannini E.A., Maggi M., Lenzi A., Pasquali D. y Francavilla S. (2017). Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 23(3), 265–275.
- Craft I., Bennett V. y Nicholson N. (1993). Fertilising ability of testicular spermatozoa. *The Lancet*, 342(8875), 864.
- Dabaja A. y Schlegel P.N. (2013). Microdissection testicular sperm extraction: an update. *Asian Journal of Andrology*, 15(1), 35–39.
- Debón A., Molina I., Cabrera S. y Pellicer A. (2013). Mathematical methodology to obtain and compare different embryo scores. *Mathematical and Computer Modelling*, 57(5-6), 1380-1394.
- Deruyver Y., Vanderschueren D. y Van der Aa, F. (2014). Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia: A systematic review. *Andrology*, 2(1), 20–24.
- Dieckmann K.P. y Pichlmeier U. (2004). Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World Journal of Urology*, 22(1), 2–14.
- Dindo D., Demartines N. y Clavien P.A. (2004). Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of*

- Surgery*, 240(2), 205–213.
- Dong Z., Kujawa S., Wang C. y Zhao H. (2018). Does the use of hernia mesh in surgical inguinal hernia repairs cause male infertility? A systematic review and descriptive analysis. *Reproductive Health*, 15(69), 1–14.
- Donoso P., Tournaye H. y Devroey P. (2007). Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? A systematic review. *Human Reproduction Update*, 13(6), 539–549.
- Dubin L. y Amelar R.D. (1970). Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertility and Sterility*, 21(8), 606–609.
- Ernandez J., Berk B., Han T., Gahyda R.A. y Kathrins M. (2021) Evaluating the quality of reported outcomes for microsurgical-TESE in men with non-obstructive azoospermia: a methodological analysis. *Andrology*. Mar 6. Epub ahead of print.
- ESHRE (2012). <http://www.eshre.eu/Press-Room/Press-releases/Press-releases-ESHRE-2012/5-million-babies.aspx>.
- Esteves S.C., Hamada A. y Kondray V. (2012). What every gynecologist should know about male infertility: an update. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 286(1), 217–229.
- Esteves S.C., Miyaoka R., Roque M. y Agarwal A. (2016). Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: systematic review and meta-analysis. *Asian Journal of Andrology*, 18(2), 246–253.
- Flannigan R. (2017). Genetic diagnostics of male Infertility in the clinical practice. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 44, 26–37.
- Flannigan R. y Schlegel P.N. (2019). Microdissection testicular sperm extraction: preoperative patient optimization, surgical technique, and tissue processing. *Fertility and Sterility*, 111(3), 420–426.
- Franik S., Hoeijmakers Y., D'Hauwers K., Braat D.D.M., Nelen W.L.M., Smeets D., Claahsen-van der Grinten H.L., Ramos L. y Fleischer K. (2016). Klinefelter syndrome and fertility: Sperm preservation should not be offered to children with Klinefelter syndrome. *Human Reproduction*, 31(9), 1952–1959.
- Gallego A., Rogel R., Luján S., Plaza B., Delgado F. y Boronat F. (2014). AZF gene microdeletions: Case series and literature review. *Actas Urológicas Espanolas*, 38(10), 698–702.
- Gies I., Oates R., De Schepper J. y Tournaye H. (2016). Testicular biopsy and cryopreservation for fertility preservation of prepubertal boys with Klinefelter syndrome: a pro/con debate. *Fertility and Sterility*, 105(2), 249–255.
- Gies I., Unuane D., Velkeniers B y De Schepper J. (2014). Transition in endocrinology: Management of Klinefelter syndrome during transition. *European Journal of Endocrinology*, 171(2).
- Gil Salóm M. (2004). Técnicas de recuperación espermática para inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) en infertilidad masculina. *Archivos Espanoles de Urologia*, 57(9), 1035–1046.
- Giorgetti C., Chinchole J. M., Hans E., Charles O., Franquebalme J.P., Glowaczower E., Salzmann J., Terriou P. y Roulier R. (2005). Crude cumulative delivery rate following ICSI using intentionally frozen – thawed testicular spermatozoa in 51 men with non-obstructive azoospermia. *Reproductive BioMedicine Online*, 11(3), 319–324.

- Harrell F.E. (2001). Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. *Springer Series in Statistics*.
- Harrell, F.E., Califf R.M., y Pryor D.B. (1982). Evaluating the yield of medical tests. *JAMA*, (247), 2543–2546.
- Harrell F.E., Lee K.V. y Mark D.B. (1996). Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Statistics in Medicine*, 15(4), 361–87.
- Hauser R. (1998). Multiple Testicular Sampling in Non-Obstructive Azoospermia-Is it Necessary? *Human Reproduction*, 13(11), 3081–3085.
- Hopps C.V., Mielnik A., Goldstein, M., Palermo G.D., Rosenwaks Z. y Schlegel P.N. (2003). Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb, and AZFc regions. *Human Reproduction*, 18(8), 1660–1665.
- Høst C., Skakkebaek A., Groth K. A. y Bojesen A. (2014). The role of hypogonadism in Klinefelter Syndrome. *Asian Journal of Andrology*, 16(2), 185–191.
- Hull M., Eddowes H.A., Fahy U., Abuzeid M.I., Mills M.S., Cahill D.J., Fleming C.F., Wardle P.G., Ford W.C. y McDermott A. (1992). Expectations of assisted conception for infertility. *British Medical Journal*, 304(6840), 1465–1469.
- Ishikawa T. (2012). Surgical recovery of sperm in non-obstructive azoospermia. *Asian Journal of Andrology*, 14(1), 109–11561.
- Ishikawa T., Shiotani M. y Izumi Y. (2009). Fertilization and pregnancy using cryopreserved testicular sperm for intracytoplasmic sperm injection with azoospermia. *Fertility and Sterility*, 92(1), 174–179.
- Jahromi B.N., Zeyghami S., Parsanezhad M.E., Ghaemmaghami P., Zarei A., Sohail P. y Keshavarz P. (2020). Determining an optimal cut-off value for follicle-stimulating hormone to predict microsurgical testicular sperm extraction outcome in patients with non-obstructive azoospermia. *Archives fo Endocrinology and Metabolism*, 64(2), 165–170.
- Jarow J.P., Espeland M. y Lipshultz L.I. (1989). Evaluation of the azoospermic patient. *Journal Urology*, 142(1), 62–65.
- Jungwirth A., Diemer T., Kopa Z., Krausz C., Minhas S. y Tournaye, H. (2018). Guidelines on Male Infertility. *European Association of Urology*. ISBN 978-94-92671-04-2
- Kaplan E.L. y Meier P. (1958). Nonparametric estimation from incomplete observations. *Ournal of the American Statistical Association*, 53(282), 457–481.
- Kim E.D., Gilbaugh, J., Patel V.R., Turek P.J. y Lipshultz L.I. (1997). Testis biopsies frequently demonstrate sperm in men with azoospermia and significantly elevated follicle-stimulating hormone levels. *Journal of Urology*, 157(1), 144–146.
- Kohn T.P., Phil M., Kohn J.R. y Pastuszak A. W. (2017). Varicocelelectomy before assisted reproductive technology : are outcomes improved? *Fertility and Sterility*, 108(3), 385–391.
- Lee R., Li P.S., Goldstein M. y Schattman G. (2009). A decision analysis of treatments for nonobstructive azoospermia associated with varicocele. *Fertility and Sterility*, 92(1), 188–196.
- Levin H.S. (1979). Testicular biopsy in the study of male infertility. Its current usefulness, histologic techniques , and prospects for the future. *Human Pathology*, 10(5), 569–584.
- Li H., Chen L.P., Yang J., Li M.C., Chen R.B., Lan R.Z. y Wang S.G. (2018). Predictive value of

- FSH, testicular volume and histopathological findings for the sperm retrieval rate of microdissection TESE in nonobstructive azoospermia: a meta-analysis. *Asian Journal of Andrology*, 20, 30–36.
- Li M., Chiang I., Chang Y., Wang S. y Chang H. (2020). Sperm retrieval predictive factors and testicular histology in nonobstructive azoospermia patients. *Urological Science*, 31, 51–55.
- Lopez-Raton M., Rodriguez-Alvarez M.X., Suarez C. y Gude F. (2014). Optimal Cutpoints: An R package for selecting optimal cutpoints in diagnostic tests. *Journal of Statistical Software*, 61(8), 1-36.
- Luján S., Santamaria C., Pontones J.L., Ruíz-Cerdá J.L., Trassierra M., Vera-Donoso C.D. y Solsona E. (2014). Cálculo del riesgo biológico de multirrecidiva y progresión del carcinoma urotelial no músculo-invasivo mediante nuevos modelos matemáticos. *Actas Urológicas Españolas*, 38(10), 647–654.
- Matorras R. (2011). La Infertilidad en España: situación actual y perspectivas. Retrieved from <http://www.sefertilidad.net/docs/biblioteca/libros/libroBlanco.pdf>
- McLernon D.J. y Bhattacharya S. (2016). Clinical decision-making in azoospermic men: In search of the ideal prediction model. *Human Reproduction*, 31(9), 1931–1933.
- McLernon D.J., Steyerberg E.W., Velde E.R., Lee A.J. y Bhattacharya S. (2014). Predicting the chances of a live birth after one or more complete cycles of in vitro fertilisation: population based study of linked cycle data from 113.873 women. *Human Reproduction*, 29(9), 1851–1858.
- Meijerink A.M., Cissen M., Mochtar M.H., Fleischer K., Thoonen I., de Melker A.A., Meisner A., Repping S., Braat D.D., Van Wely M. y Ramos, L. (2016). Prediction model for live birth in ICSI using testicular extracted sperm. *Human Reproduction*, 31(9), 1942–1951.
- Meseguer M., Garrido N., Remohí J., Pellicer A., Simón C., Martínez-Jabaloyas J.M. y Gil Salóm M. (2003). Testicular sperm extraction (TESE) and ICSI in patients with permanent azoospermia after chemotherapy. *Human Reproduction*, 18(6), 1281–1285.
- Molina I., Alfonso J., Duque C.C., García-Reboll L., Pérez-Camps M. y Romeu, A. (2007). Severe oligoasthenoteratozoospermias, secretory and obstructive azoospermias: Motility as a criterion of sperm viability. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 24(4), 125–129.
- Neri Q., Tanaka N., Wang A., Katagiri, Y., Takeuchi T., Rosenwaks Z. y Palermo G.D. (2004). Intracytoplasmic sperm injection. Accomplishments and qualms. *Minerva Ginecologica*, 56(3), 189–196.
- Nicopoulos J., Gilling-Smith C., Almeida P.A., Norman-Taylor J., Grace I. y Ramsay, J. (2004). Use of surgical sperm retrieval in azoospermic men: A meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 82(3), 691–701.
- Nordhoff V. (2015). How to select immotile but viable spermatozoa on the day of intracytoplasmic sperm injection? An embryologist' s view. *Andrology*, 3(2), 153–162.
- Olesen I.A., Andersson A.M., Aksglaede L., Skakkebaek N.E., Rajpert-de Meyts E., Joergensen, N. y Juul, A. (2017). Clinical, genetic, biochemical, and testicular biopsy findings among 1,213 men evaluated for infertility. *Fertility and Sterility*, 107(1), 74-82.
- Olivius K., Friden B., Lundin K., y Bergh C. (2002). Cumulative probability of live birth after three in vitro fertilization/ intracytoplasmic. *Fertility and Sterility*, 77(3), 505–510.
- Osmanagaoglu K., Vernaev V., Kolibianakis E., Tournaye H., Camus, M., Van Steirteghem A. y Devroey P. (2003). Cumulative delivery rates after ICSI treatment cycles with freshly



- retrieved testicular sperm: a 7-year follow-up study. *Human Reproduction*, 18(9), 1836–1840.
- Palermo G.D, Joris H. y Devroey P. (1992). Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon. *The Lancet*, 340(8810), 17–18.
- Palermo G.D, Schlegel P.N., Hariprashad J., Ergün B., Mielnik A., Zaninovic N., Veeck L.L y Rosenwaks Z. (1999). Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. *Human Reproduction*, 14(3), 741–748.
- Park Y.S., Lee S.H., Lim C. K., Choi H. W., An J.H., Parck C.W., Lee H.S y J.T. Seo. (2017). Paternal age as an independent factor does not affect embryo quality and pregnancy outcomes of testicular sperm extraction-intracytoplasmic sperm injection in azoospermia. *Andrology*, 50(2), 1–9.
- Pencina M.J. y D'Agostino R.B. (2004) Overall C as a measure of discrimination in survival analysis: model specific population value and confidence interval estimation. *Statistics in Medicine*. 23, 20109–2123.
- R Core Team. (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
- Raheem A., Garaffa G., Rushwan N., De Luca F., Zacharakis E., Abdel Raheem T., Freeman A., Serhal P, Joyce C.H y Ralph D. (2013). Testicular histopathology as a predictor of a positive sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia. *BJU International*, 111(3), 492–499.
- Ramasamy R., Lin K., Gosden V., Rosenwaks Z., Palermo G.D. y Schlegel P.N. (2009). High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. *Fertility and Sterility*, 92(2), 590–593.
- Ramasamy R., Padilla W. O., Osterberg E. C., Srivastava A., Reifsnyder J. E., Niederberger C. y Schlegel P.N. (2013). A comparison of models for predicting sperm retrieval before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *Journal of Urology*, 189(2), 638–642.
- Ramasamy R., Reifsnyder J. E., Hussein J., Eid P.A., Bryso C. y Schlegel P.N. (2013). Localization of sperm during Microdissection Testicular Sperm Extraction in men with Nonobstructive Azoospermia. *Journal of Urology*, 189(2), 643–646.
- Ramasamy R., Yagan N. y Schlegel P.N. (2005). Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction. *Urology*, 65(6), 1190–1194.
- Ratna M.B., Bhattacharya S., Abdulrahim B. y McLernon D.J. (2020). A systematic review of the quality of clinical prediction models in in vitro fertilisation. *Human Reproduction*, 35(1), 110–116.
- Registro SEF. (2017). <http://www.rhaprofesional.com/los-ultimos-datos-sobre-reproduccion-asistida-en-espana-veran-la-luz-esta-semana/>.
- Reifsnyder J.E., Ramasamy R., Hussein J. y Schlegel P.N. (2012). Role of optimizing testosterone before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *Journal of Urology*, 188(2), 532–6.
- Rodrigo L., Rubio C., Peinado V., Al-asmar N., Pellicer A. y Gil-Salom M. (2011). Testicular sperm from patients with obstructive and nonobstructive azoospermia: aneuploidy risk and reproductive prognosis using testicular sperm from fertile donors as control samples. *Fertility and Sterility*, 95(3), 3–10.

- Rosenwaks Z., Davis O.K. y Damario M.A. (1995). The role of maternal age in assisted reproduction. *Human Reproduction*, 10(1), 165–173.
- Ruiz X., Burgués J. P., Ozonas M. y Pizá, P. (2010). Utilidad de la inhibina B en el manejo del varón infértil. *Actas Urológicas Españolas*, 34(9), 781–787.
- Santamaría C., García-Mora B., Rubio G. y Luján S. (2011). An analysis of the recurrence–progression process in bladder carcinoma by means of joint frailty models. *Mathematical and Computer Modelling*, 54(7–8), 1671–1675.
- Santamaría C., García-Mora B., Rubio G. y Navarro E. (2009). A Markov model for analyzing the evolution of bladder carcinoma. *Mathematical and Computer Modelling*, 50(5–6), 726–732.
- Sarabi L. y Munuce M.J. (2011). Nuevos valores para el espermiograma OMS 2010. *Revista Médica de Chile*, 139(4), 548–549.
- Sarkar N.N. (2007). Intracytoplasmic sperm injection: An assisted reproductive technique and its outcome to overcome infertility. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 27(May), 347–353.
- Schlegel P.N. (1999). Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Human Reproduction*, 14(1), 131–135.
- Schoor R.A., Elhanbly S., Niederberg C.S. y Ross L.S. (2002). The role of testicular biopsy in the investigation of male infertility. *The Journal of Urology*, 167(1), 197–200.
- Schoysman R., Vanderzwalmen, P., Nijs M. y Segal L. (1993). Pregnancy after fertilisation with human testicular spermatozoa. *The Lancet*, 342(8881), 2–3.
- Schuppe H., Pilatz A., Hossain H., Diemer T., Wagenlehner F. y Weidner W. (2017). Urogenital infection as a risk factor for male infertility. *Deutsches Ärzteblatt International*, 114(5), 339–346.
- Seo J.T. y Ko W.J. (2001). Predictive factors of successful testicular sperm recovery in non-obstructive azoospermia patients. *International Journal of Andrology*, 24(5), 306–310.
- Shiraishi K. y Matsuyama, H. (2019). Klinefelter syndrome: From pediatrics to geriatrics. *Reproductive Medicine and Biology*, 18(2), 140–150.
- Sidney Verza J. y Esteves S.C. (2008). Sperm defect severity rather than sperm source is associated with lower fertilization rates after intracytoplasmic sperm injection. *International Brazilian Journal of Urology*, 34(1), 49–56.
- Silber S.J., Sherman J., Steirteghem A. Van, Nagy Z., Liu J., Tournaye H. y Devroey P. (1996). Normal pregnancies resulting from testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection for azoospermia due to maturation arrest. *Fertility and Sterility*, 66(1), 110–117.
- Silber S.J., Nagy Z., Devroey P., Tournaye H. y Van Steirteghem A.C. (1997). Distribution of spermatogenesis in the testicles of azoospermic men: the presence or absence of spermatids in the testes of men with germinal failure prediction for finding sperm in testicular tissue based on prior diagnostic quantitative testicle biopsy. *Human Reproduction*, 12(11), 2422–2428.
- Silber S.J., Nagy Z., Devroey P., Tournaye H., Camus M. y Van Steirteghem A.C. (1997). The effect of female age and ovarian reserve on pregnancy rate in male infertility: treatment of azoospermia with sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction*, 12(12), 2693–2700.
- Silber S.J. y Rodriguez-Rigau L.J. (1981). Quantitative evaluation of testicle biopsy:

- determination of partial obstruction and prediction of sperm count after surgery for obstruction. *Fertility and Sterility*, 36(4), 480–485.
- Sociedad española de medicina Familiar y Comunitaria (semFYC). (2005). *Guía de referencia rápida para abordar el abuso de alcohol*.
- Song J., Gu L., Ren X., Liu Y., Qian K., Lan R., Wang T., Jin L., Yang J. y Liu J. (2020). Prediction model for clinical pregnancy for ICSI after surgical sperm retrieval in different types of azoospermia. *Human Reproduction*, 35(9), 1972–1982.
- Sönmez M.G. y Haliloğlu A.H. (2020). Role of varicocele treatment in assisted reproductive technologies. *Arab Journal of Urology*, 16(1): 188–196.
- Stahl P.J., Masson P., Mielnik A. y Marean M.B. (2010). A decade of experience emphasizes that testing for Y microdeletions is essential in American men with azoospermia and severe oligozoospermia. *Fertility and Sterility*, 94(5), 1753–1756.
- Stanwell-Smith R.E. y Hendry W.F. (1984). The prognosis of male subfertility: a survey of 1025 men referred to a fertility clinic. *British Journal of Urology*, 56(4), 422–428.
- Toulis K.A., Iliadou P.K., Venetis C.A., Tsametsis C., Tarlatzis B.C., Papadimas I. y Goulis D.G. (2010). Inhibin B and anti-Müllerian hormone as markers of persistent spermatogenesis in men with non-obstructive azoospermia: A meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Human Reproduction Update*, 16(6), 713–724.
- Tournaye H. (2010). Update on surgical sperm recovery – The European view. *Human Fertility*, 13(4), 242–246.
- Tournaye H., Camus M., Goossens A., Liu J., Nagy P., Silber S., Van Steirteghem A.C. y Devroey P. (1995). Recent concepts in the management of infertility because of non-obstructive azoospermia. *Human Reproduction*, 10 (1), 115–119.
- Tournaye H., Liu J., Nagy P. Z., Camus M., Silber S., Van Steirteghem A.C. y Devroey P. (1996). Correlation between testicular histology and outcome after intracytoplasmic sperm injection using testicular spermatozoa. *Human Reproduction*, 11(I), 127–132.
- Tournaye H., Verheyen G., Nagy P., Ubaldi F., Goossens A., Silber S., Van Steirteghem A.C. y Devroey P. (1997). Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients? *Human Reproduction*, 12(1), 80–86.
- Tsujimura A. (2007). Microdissection testicular sperm extraction: Prediction, outcome and complications. *International Journal of Urology*, 14(10), 883–889.
- Tsujimura A., Matsumiya K., Miyagawa Y., Takao T., Fujita K., Koga M., Takeyama M., Fujioka H. y Okuyama A. (2004). Prediction of successful outcome of microdissection testicular sperm extraction in men with idiopathic nonobstructive azoospermia. *Journal Urology*, 172(11), 1944–1947.
- Tunc L., Kirac M., Gurocak S., Yucel A., Kupeli B., Alkibay T. y Bozkirli I. (2006). Can serum Inhibin B and FSH levels, testicular histology and volume predict the outcome of testicular sperm extraction in patients with non-obstructive azoospermia? *International Urology and Nephrology*, 38(3–4), 629–635.
- Tüttelmann F., Werny F., Cooper T.G., Kliesch S., Simoni M. y Nieschlag E. (2011). Clinical experience with azoospermia: Aetiology and chances for spermatozoa detection upon biopsy. *International Journal of Andrology*, 34(4 part 1), 291–298.
- Van Loendersloot L., Repping S., Bossuyt, P.M.M., Van Der Veen F. y Van Wely M. (2014). Prediction models in in vitro fertilization; where are we? A mini review. *Journal of Advanced Research*, 5(3), 295–301.

- Van Loendersloot, L., Van Wely M., Repping S., Bossuyt P.M. M. y Van Der Veen F. (2013). Individualized decision-making in IVF: calculating the chances of pregnancy. *Human Reproduction*, 28(11), 2972–2980.
- Verheyen G., Popovic-Todorovic B y Tournaye H. (2017). Processing and selection of surgically-retrieved sperm for ICSI: a review. *Basic and Clinical Andrology*, 27(6), 1–10.
- Vernaeeve V., Tournaye H., Osmanagaoglu K., Verheyen G., Van Steirteghem A. y Devroey P. (2003). Intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa is less successful in men with nonobstructive azoospermia than in men with obstructive azoospermia. *Fertility and Sterility*, 79(3), 529–533.
- Vernaeeve V., Tournaye H., Schiettecatte J., Verheyen G., Van Steirteghem A. y Devroey P. (2002). Serum inhibin B cannot predict testicular sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia. *Human Reproduction*, 17(4), 971–976.
- Vickers A.J., Van Calster B. y Steyerberg E.W. (2016). Net benefit approaches to the evaluation of prediction models, molecular markers and diagnostic tests. *British Medical Journal*, 25(352), 3–7.
- Vloeberghs V., Verheyen G., Haentjens P., Goossens A., Polyzos N.P. y Tournaye H. (2015). How successful is TESE-ICSI in couples with non-obstructive azoospermia? *Human Reproduction*, 30(8), 1790–1796.
- Vogt P.H., Edelmann A., Kirsch S., Henegariu O., Hirschmann P., Kiesewetter F., Köhn F.M, Schill W.B., Farah S., Ramos C., Hartmann M., Hartschuh W., Meschede D., Behre H.M. Castel A. Nieschlag E, Weidner W., Gröne H.J., Jung G., Engel W. y Haidl G. (1996). Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Human Molecular Genetics*, 5(7), 933–943.
- Week L.L. (1990). The morphological assessment of human oocytes and early concept. En: Keel and Webster editores. *Handbook of the Laboratory Diagnosis and Treatment of Infertility*. 1ª edición. Boca Raton: CRC Press; p. 353-369.
- WHO (2000). WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. *World Health Organization*.
- WHO (2010). Examination and processing of human semen. *World Health Organization*.
- Willott G.M. (1982). Frequency of azoospermia. *Forensic Science International*, 20(1), 9–10.
- Wosnitzer M., Goldstein M. y Hardy M.P. (2014). Review of Azoospermia. *Spermatogenesis*, 31(4), 37–41.
- Zeadna A., Khateeb N., Rokach L., Lior Y., Har. Vardi I., Harlev A., Huleihel M., Lunenfeld E. y Levitas E. (2020). Prediction of sperm extraction in non-obstructive azoospermia patients: a machine-learning perspective. *Human Reproduction*, 35(7), 1505–1514.
- Zhang F., Li L., Wang L., Yang L., Liang Z., Li J. y Jin F. (2013). Clinical characteristics and treatment of azoospermia and severe oligospermia patients with Y-Chromosome microdeletions. *Molecular Reproduction and Development*, 80(11), 908–915.
- Ziaee S., Ezzatnegad M., Nowroozi M., Jamshidian M., Abdi H., Mohammad S. y Hosseini M. (2006). Prediction of successful sperm retrieval in patients with Nonobstructive Azoospermia. *Urology Journal*, 3(2), 92–96.

